

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局(43) 国際公開日  
2005 年 7 月 14 日 (14.07.2005)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 2005/063689 A1(51) 国際特許分類: C07C 233/65, 233/66,  
235/46, 235/48, 235/54, 235/64, 237/08, 237/30, 237/40,  
243/38, 255/29, 255/57, 259/10, 323/42, 323/62, C07D  
209/08, 215/38, 307/14, 307/52, 319/10, A61K 31/167,  
31/404, 31/357, A61P 9/00, 35/00, 43/00

(21) 国際出願番号: PCT/JP2004/019574

(22) 国際出願日: 2004 年 12 月 27 日 (27.12.2004)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:  
特願 2003-434565

2003 年 12 月 26 日 (26.12.2003) JP

特願 2004-063266 2004 年 3 月 5 日 (05.03.2004) JP

特願 2004-292580 2004 年 10 月 5 日 (05.10.2004) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 中  
外製薬株式会社 (CHUGAI SEIYAKU KABUSHIKI  
KAISHA) [JP/JP]; 〒1158543 東京都北区浮間 5 丁目  
5 番 1 号 Tokyo (JP).

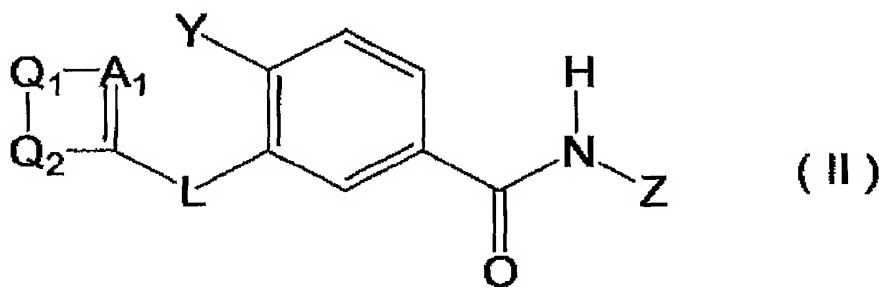
(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 小谷野 博司  
(KOYANO, Hiroshi) [JP/JP]; 〒2478530 神奈川県鎌倉  
市梶原 2 0 0 中外製薬株式会社内 Kanagawa (JP). 須  
田 篤志 (SUDA, Atsushi) [JP/JP]; 〒2478530 神奈川県  
鎌倉市梶原 2 0 0 中外製薬株式会社内 Kanagawa (JP).  
麻生 康輔 (ASO, Kousuke) [JP/JP]; 〒2478530 神奈川県鎌倉市梶原 2 0 0 中外製薬株式会社内 Kanagawa  
(JP). 羽田 樹人 (HADA, Kihito) [JP/JP]; 〒2478530 神奈  
川県鎌倉市梶原 2 0 0 中外製薬株式会社内 Kanagawa  
(JP). 浅井 幸 (ASAI, Miyuki) [JP/JP]; 〒2478530 神奈川  
県鎌倉市梶原 2 0 0 中外製薬株式会社内 Kanagawa  
(JP). 長谷川 雅巳 (HASEGAWA, Masami) [JP/JP]; 〒  
2478530 神奈川県鎌倉市梶原 2 0 0 中外製薬株式会  
社内 Kanagawa (JP). 佐藤 靖子 (SATO, Yasuko) [JP/JP];  
〒2478530 神奈川県鎌倉市梶原 2 0 0 中外製薬株式  
会社内 Kanagawa (JP).(74) 代理人: 社本 一夫, 外 (SHAMOTO, Ichio et al.); 〒  
1000004 東京都千代田区大手町二丁目 2 番 1 号 新大  
手町ビル 2 0 6 区 ユアサハラ法律特許事務所 Tokyo  
(JP).(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が  
可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR,  
BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM,  
DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,  
ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS,  
LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA,  
NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE,  
SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US,  
UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護  
が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA,  
SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ,  
BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE,  
BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU,  
IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR),

[続葉有]

(54) Title: BENZAMIDE DERIVATIVE

(54) 発明の名称: ベンズアミド誘導体



(57) Abstract: A compound which has high angiogenesis inhibitory activity and is useful in therapeutic and preventive drugs which are effective in diseases accompanied by diseased angiogenesis, e.g., cancers and the metastasis of cancers; a process for producing the compound; an intermediate useful in the production; and a medicine or medicinal composition containing the compound. The compound is one represented by the formula (II): a prodrug of the compound, or a pharmaceutically acceptable salt of either.

[続葉有]

WO 2005/063689 A1



OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

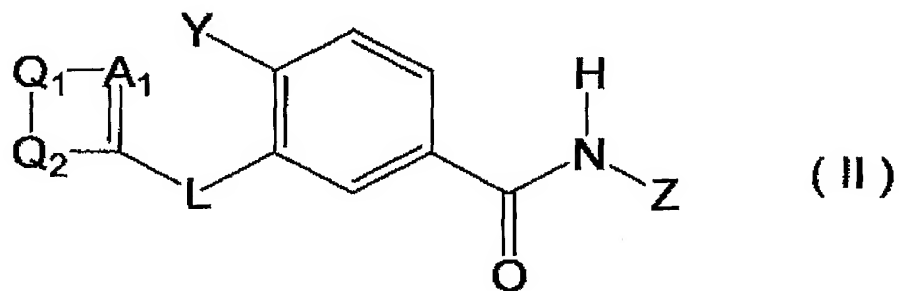
添付公開書類:

— 国際調査報告書

(57) 要約:

高い血管新生阻害活性を有し、病的血管新生を伴う疾患、例えば癌、癌転移に有効な治療および予防薬に有用な化合物、その製造方法、その製造に有用な中間体化合物、更にはこれらの化合物を含む医薬組成物を提供する。

本発明により、式 (I I)



の化合物またはそのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、ならびに当該化合物を含む医薬、医薬組成物などが提供される。

## 明 細 書

## ベンズアミド誘導体

## 技術分野

- [0001] 本発明は新規なベンズアミド誘導体並びにそれらを有効成分とする医薬、特に、血管新生の関与する悪性腫瘍などの疾患の治療薬として有用な血管新生阻害剤に関する。

## 技術背景

- [0002] 血管新生は、通常、成人においては、月経周期に伴う子宮内膜肥厚や胎盤形成などの生理的な現象時として認められるほか、創傷治癒の過程などに認められるのみである。しかし病的状態においては、炎症や関節リウマチ、動脈硬化、糖尿病性網膜症、固形癌などに認められ、それら疾患の進展・増悪につながる場合も少なくない。特に固形癌においては、癌組織が直径1-2 mmを越えて増殖するために栄養血管の形成が必須であり(非特許文献1を参照。)、さらに、癌組織に侵入した血管は癌転移と癌患者の予後に深く関わっている(非特許文献2、および非特許文献3を参照。)
- [0003] そのため血管新生阻害剤は、細胞毒性を示す抗癌剤とは異なり正常組織傷害の少ない抗癌剤として、また、癌細胞の浸潤・転移抑制効果より、術後補助療法剤としても期待されている。
- [0004] 血管新生の過程は、血管の内側を形成している血管内皮細胞の活性化による血管基底膜の破壊、血管内皮細胞の出芽と遊走、増殖、管腔形成という多段階のステップよりなり(非特許文献4を参照。)、また、血管新生に関与する血管内皮細胞は末梢血液中などに存在する血管内皮前駆細胞からも供給される(非特許文献5を参照。)
- [0005] これら過程は各種血管新生因子により活性化されるが、血管新生因子のひとつであるVEGF (vascular endothelial growth factor; 血管内皮増殖因子)と癌との関連性が示唆される報告が多数あり、VEGF、もしくは、そのレセプターのチロシンキナーゼ活性を標的とした薬剤の開発が近年進んでいる(非特許文献6、および非特許文献7を

参照。 )。

- [0006] 一方、VEGF以外にも血管新生に関与する因子は多数知られており、血管新生の中心的役割を果たす血管内皮細胞に特異的に作用し、その増殖や機能の阻害剤についても、癌などの血管新生性疾患の治療薬としてその開発が切望されている。
- [0007] ベンズアミド誘導体が、血管内皮細胞に対し特異的な増殖阻害作用を有することは、これまで報告されていなかった。
- [0008] 本発明のベンズアミド誘導体、またはその塩と化学構造が類似した化合物としては、  
特開2001-526255号公報(特許文献1、Warner Lambert)、  
特開2002-249473号公報(特許文献2、石原産業)、  
国際公開第02/47679号パンフレット(特許文献3、Emory Univ.)、  
国際公開第02/059080号パンフレット(特許文献4、Guilford Pharmaceuticals)、  
国際公開第93/23357号パンフレット(特許文献5、Res. Corporation Tech. Inc.)  
に記載のものが挙げられる。しかし、これらに開示された化合物はいずれも血管新生抑制効果に関する記載は一切なく、示唆もない。国際公開第02/49632号パンフレット(特許文献6、医薬分子設計研究所)では、本発明のベンズアミド誘導体またはその塩と化学構造が類似した化合物を、NFkB活性化阻害剤、具体的にはこれらはIKK阻害剤として開示し、その応用として、癌、癌転移、血管増殖性疾患を示唆しているが、具体的な事実は開示されていない。
- [0009] 血管内皮細胞に特異的に作用し、その増殖を阻害する化合物としてKDRのチロシンキナーゼ阻害剤が挙げられる(総説として非特許文献8、非特許文献9、非特許文献10を参照。 )。その中で例えば、SU11248(Sugen/Pfizer、3-(ピロール-2-イルメチリデン)-2-インドリノン骨格を有する化合物、特許文献7を参照。 )、PTK787(Novartis、1-アニリノー(4-ピリジルメチル)-フタラジン骨格を有する化合物、特許文献8を参照。 )、ZD6474(AstraZeneca、キナゾリン骨格を有する化合物、特許文献9を参照。 )、CP-547. 632(Pfizer、イソチアゾール骨格を有する化合物、特許文献10を参照。 )は抗癌剤として臨床開発段階にあるが、これらはいずれも本発明とは化学構造および、作用機作において異なる。



特許文献1:特開2001-526255号公報

特許文献2:特開2002-249473号公報

特許文献3:国際公開第02/47679号パンフレット

特許文献4:国際公開第02/59080号パンフレット

特許文献5:国際公開第93/23357号パンフレット

特許文献6:国際公開第02/49632号パンフレット

特許文献7:国際公開第01/37820号パンフレット

特許文献8:米国特許第6258812号明細書

特許文献9:国際公開第01/32651号パンフレット

特許文献10:国際公開第99/62890号パンフレット

非特許文献1:Folkmann, J.、J. Natul. Cancer Inst.、第82巻、第4-6頁、1990年

非特許文献2:Weidner, N. ら、N. Engl. J. Med.、第324巻、第1-8頁、1991年

非特許文献3:Bochner, B. H. ら、J. Natl. Cancer Inst.、第87巻、第1603-1612頁、1995年

非特許文献4:Klagsbrun, M. およびFolkmann, J.、Handbook of Experimental Pharmacology、第95巻 II、第549-586頁、1990年

非特許文献5:Asahara, T. ら、Science、第275巻、第964-967頁、1997年

非特許文献6:Kabbinavar, F. ら、J. Clinical Oncology、第21巻、第60-65頁、2003年

非特許文献7:Laird, A. D. およびCherrington, J. M.、Expert Opinion Investigational Drugs、第12巻、第51-64頁、2003年

非特許文献8:Boyer, S. J.、Current Topics in Medicinal Chemistry、第2巻、第973-1000頁、2002年

非特許文献9:Glade-Bender, J.、Kandel, J. J. およびYamashiro, D. J.、Expert Opinion on Biological Therapy、第3巻、第2号、第263-276頁、2003年

非特許文献10:Laird, A. D. およびJ. M. Cherrington、Expert Opinion Inv

estigational Drugs、第12巻、第1号、第51-64頁、2003年

## 発明の開示

### 発明が解決しようとする課題

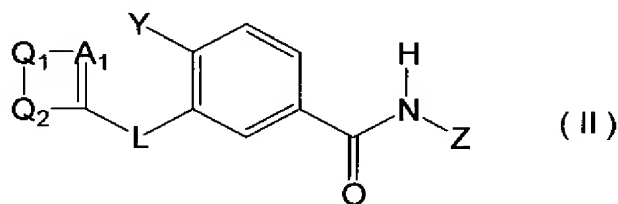
[0010] 本発明は、高い血管新生阻害活性を有し、病的血管新生を伴う疾患、例えば癌、癌転移に有効な治療および予防薬に有用な化合物、その製造方法、その製造に有用な中間体化合物、更にはこれらの化合物を含む医薬組成物を提供することを目的とする。

### 課題を解決するための手段

[0011] 本発明者は、新規な、病的血管新生を伴う疾患、例えば癌、癌転移に有効な治療および予防薬を提供することを目的に鋭意研究を行った結果、本発明の化合物が、血管新生に選択的かつ高い阻害活性を有することを見出し、更にこれらの化合物を容易に合成することができる製法を発見し、本発明を完成するに至った。

[0012] すなわち、本発明の1つの側面によれば、式(II)：

[0013] [化1]



[0014] [式中、 $A_1$ は $C-X_1$ またはNであり；

$Q_1$ は、 $-A_2=A_3-$ 、または $-O-$ 、 $-S-$ および $-N(R_{10})-$ から選択されるヘテロ原子であり； $Q_2$ は、 $-A_4=A_5-$ 、または $-O-$ 、 $-S-$ および $-N(R_{10})-$ から選択されるヘテロ原子であり；ただし、 $Q_1$ および $Q_2$ が同時にヘテロ原子となることはなく；

$A_2$ は $C-X_2$ またはNであり、 $A_3$ は $C-X_3$ またはNであり、 $A_4$ は $C-X_4$ またはNであり、 $A_5$ は $C-X_5$ またはNであり；

$R_{10}$ は、水素原子、 $C_{1-6}$ アルキル、ハロ $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ アルキルカルボニルまたはアリールであり；ここで当該アリールは、ハロゲン原子、 $C_{1-6}$ アルキルおよび $C_{1-6}$ アルコ

キシから選択される1またはそれ以上の置換基で置換されていてもよく;

$X_1$ 、 $X_2$ 、 $X_3$ 、 $X_4$  および  $X_5$  は、それぞれ独立に、水素原子、ヒドロキシ、ハロゲン原子、シアノ、ヒドロキシアミノカルボニル、ヒドロキシアミジノ、ニトロ、アミノ、アミジノ、グアニジノ、 $C_{1-6}$  アルキルアミノ、ジ $C_{1-6}$  アルキルアミノ、 $C_{1-6}$  アルキルアミジノ、ジ $C_{1-6}$  アルキルアミジノ、 $C_{1-6}$  アルキルグアニジノ、ジ $C_{1-6}$  アルキルグアニジノ、 $C_{1-6}$  アルキルチオ、 $C_{1-6}$  アルキルスルホ、 $C_{1-6}$  アルキルスルホニル、 $C_{1-6}$  アルキルホスホノ、ジ $C_{1-6}$  アルキルホスホノ、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  アルコキシ、 $C_{3-9}$  シクロアルキル、 $C_{3-9}$  シクロアルコキシ、 $C_{2-7}$  アルケニル、 $C_{2-7}$  アルキニル、 $C_{1-6}$  アルキルカルボニル、 $C_{1-6}$  アルコキシカルボニル (以上19個の基は、ハロゲン原子、ヒドロキシ、アリール、ヘテロアリールおよびシアノから選択される1またはそれ以上の置換基により置換されていてもよい)、アリール、アリールオキシ、アリールカルボニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールカルボニルおよびアリール $C_{1-6}$  アルキルオキシ (以上7個の基は、ハロゲン原子、 $C_{1-6}$  アルキルおよび $C_{1-6}$  アルコキシから選択される1またはそれ以上の置換基により置換されていてもよい) から成る群から選択され; または、

$X_1$  および  $X_2$ 、 $X_2$  および  $X_3$ 、 $X_3$  および  $X_4$ 、ならびに  $X_4$  および  $X_5$  は、それぞれが結合する炭素原子と一緒にあって、飽和または不飽和5〜7員炭素環、もしくは酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選択される1またはそれ以上のヘテロ原子を含む飽和または不飽和5〜7員ヘテロ環を形成し;

Yは、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{3-9}$  シクロアルキル、 $C_{2-7}$  アルケニル、 $C_{2-7}$  アルキニル、 $C_{1-6}$  アルキルカルボニル、 $C_{1-6}$  アルコキシカルボニル、アリールカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、アリールオキシカルボニル、ヘテロアリールオキシカルボニル、 $C_{1-6}$  アルコキシ、 $C_{2-7}$  アルケニルオキシ、 $C_{2-7}$  アルキニルオキシ、 $C_{1-6}$  アルキルチオ、 $C_{1-6}$  アルキルスルホニル { 以上15個の基は、飽和または不飽和3〜7員炭素環、1またはそれ以上の酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選択されるヘテロ原子を含む飽和または不飽和3〜7員ヘテロ環、ハロゲン原子、ヒドロキシ、 $C_{1-6}$  アルコキシ、ヒドロキシ $C_{1-6}$  アルコキシ、 $C_{1-6}$  アルコキシ $C_{1-6}$  アルコキシ、アミノ $C_{1-6}$  アルコキシ、N- $C_{1-6}$  アルキルアミノ $C_{1-6}$  アルコキシ、N、N-ジ $C_{1-6}$  アルキルアミノ $C_{1-6}$  アルコキシ、アミノ、 $C_{1-6}$  アルキルアミノ、ヒドロキシ $C_{1-6}$  アルキルアミノ、 $C_{1-6}$  アルコキシ $C_{1-6}$  アルキルアミノ、アミノ $C_{1-6}$  ア

ルキルアミノ、ジC<sub>1-6</sub> アルキルアミノ、ビス(ヒドロキシC<sub>1-6</sub> アルキル)アミノ、ビス(C<sub>1-6</sub> アルコキシC<sub>1-6</sub> アルキル)アミノ、ビス(アミノC<sub>1-6</sub> アルキル)アミノ、アミジノ、C<sub>1-6</sub> アルキルアミジノ、ジC<sub>1-6</sub> アルキルアミジノ、グアニジノ、C<sub>1-6</sub> アルキルグアニジノ、ジC<sub>1-6</sub> アルキルグアニジノ、シアノ、カルボキシル、C<sub>1-6</sub> アルコキシカルボニル、C<sub>1-6</sub> アルキルチオ、C<sub>1-6</sub> アルキルスルホニル、C<sub>1-6</sub> アルキルホスホノおよびジC<sub>1-6</sub> アルキルホスホノから選択される1またはそれ以上の置換基により置換されていてもよい)、アミノ、C<sub>1-6</sub> アルキルアミノ、ジC<sub>1-6</sub> アルキルアミノ(以上2個の基は、飽和または不飽和3〜7員炭素環、1またはそれ以上の酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選択されるヘテロ原子を含む飽和または不飽和3〜7員ヘテロ環、ハロゲン原子、ヒドロキシ、C<sub>1-6</sub> アルコキシ、ヒドロキシC<sub>1-6</sub> アルコキシ、C<sub>1-6</sub> アルコキシC<sub>1-6</sub> アルコキシ、アミノC<sub>1-6</sub> アルコキシ、N-C<sub>1-6</sub> アルキルアミノC<sub>1-6</sub> アルコキシ、N、N-ジC<sub>1-6</sub> アルキルアミノC<sub>1-6</sub> アルコキシ、アミノ、C<sub>1-6</sub> アルキルアミノ、ヒドロキシC<sub>1-6</sub> アルキルアミノ、C<sub>1-6</sub> アルコキシC<sub>1-6</sub> アルキルアミノ、アミノC<sub>1-6</sub> アルキルアミノ、ジC<sub>1-6</sub> アルキルアミノ、ビス(ヒドロキシC<sub>1-6</sub> アルキル)アミノ、ビス(C<sub>1-6</sub> アルコキシC<sub>1-6</sub> アルキル)アミノ、ビス(アミノC<sub>1-6</sub> アルキル)アミノ、アミジノ、C<sub>1-6</sub> アルキルアミジノ、ジC<sub>1-6</sub> アルキルアミジノ、グアニジノ、C<sub>1-6</sub> アルキルグアニジノ、ジC<sub>1-6</sub> アルキルグアニジノ、シアノ、カルボキシル、C<sub>1-6</sub> アルコキシカルボニル、C<sub>1-6</sub> アルキルチオ、C<sub>1-6</sub> アルキルスルホニル、C<sub>1-6</sub> アルキルホスホノおよびジC<sub>1-6</sub> アルキルホスホノから選択される1またはそれ以上の置換基により置換されていてもよい)、ハロゲン原子、ニトロ、シアノ、カルボキシルおよび1またはそれ以上の酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選択されるヘテロ原子を含む飽和または不飽和3〜7員ヘテロ環(当該ヘテロ環は、ヒドロキシ、C<sub>1-6</sub> アルキル、ハロC<sub>1-6</sub> アルキル、ヒドロキシC<sub>1-6</sub> アルキル、C<sub>1-6</sub> アルコキシC<sub>1-6</sub> アルキルおよびオキソから選択される1またはそれ以上の置換基により置換されていてもよい)から成る群から選択され;

Zは、水素原子、ヒドロキシ、C<sub>1-6</sub> アルキル、C<sub>3-9</sub> シクロアルキル{以上2つの基は、飽和または不飽和3〜7員炭素環(当該炭素環基は、C<sub>1-6</sub> アルキル、ヒドロキシC<sub>1-6</sub> アルキルおよびC<sub>1-6</sub> アルコキシC<sub>1-6</sub> アルキルから選択される1またはそれ以上の置換基により置換されていてもよい)、1またはそれ以上の酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選択されるヘテロ原子を含む飽和または不飽和3〜7員ヘテロ環(当該ヘテロ

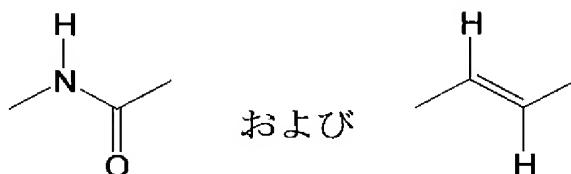
環基は、 $C_{1-6}$  アルキル、ヒドロキシ $C_{1-6}$  アルキルおよび $C_{1-6}$  アルコキシ $C_{1-6}$  アルキルから選択される1またはそれ以上の置換基により置換されていてもよい)、ハロゲン原子、ヒドロキシ、 $C_{1-6}$  アルコキシ、ヒドロキシ $C_{1-6}$  アルコキシ、 $C_{1-6}$  アルコキシ $C_{1-6}$  アルコキシ、ヒドロキシ $C_{1-6}$  アルコキシ $C_{1-6}$  アルコキシ、アミノ $C_{1-6}$  アルコキシ、 $N-C_{1-6}$  アルキルアミノ $C_{1-6}$  アルコキシ、 $N, N-ジC_{1-6}$  アルキルアミノ $C_{1-6}$  アルコキシ、アミノ、 $C_{1-6}$  アルキルアミノ、ヒドロキシ $C_{1-6}$  アルキルアミノ、 $C_{1-6}$  アルコキシ $C_{1-6}$  アルキルアミノ、アミノ $C_{1-6}$  アルキルアミノ、 $ジC_{1-6}$  アルキルアミノ、ビス(ヒドロキシ $C_{1-6}$  アルキル)アミノ、ビス( $C_{1-6}$  アルコキシ $C_{1-6}$  アルキル)アミノ、ビス(アミノ $C_{1-6}$  アルキル)アミノ、シアノ、カルボキシル、 $C_{1-6}$  アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、カルバモイル、 $C_{1-6}$  アルキルカルバモイル、 $ジC_{1-6}$  アルキルカルバモイル(以上2個の基は、ハロゲン原子、ヒドロキシ、シアノおよびアミノから選択される1またはそれ以上の置換基により置換されていてもよい)、ホスホノ、 $C_{1-6}$  アルキルホスホノ、 $ジC_{1-6}$  アルキルホスホノ、スルホン酸、および $C_{1-6}$  アルキルスルホから選択される1またはそれ以上の置換基により置換されていてもよい)、 $-OR_1$  および $-NR_1R_2$  から成る群から選択され;

$R_1$  および $R_2$  は、それぞれ独立に、水素原子、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  アルキルカルボニル、および1またはそれ以上の酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選択されるヘテロ原子を含む飽和または不飽和3〜7員ヘテロ環(以上の3個の基は、飽和または不飽和3〜7員炭素環、1またはそれ以上の酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選択されるヘテロ原子を含む飽和または不飽和3〜7員ヘテロ環、ハロゲン原子、ヒドロキシ、 $C_{1-6}$  アルコキシ、ヒドロキシ $C_{1-6}$  アルコキシ、 $C_{1-6}$  アルコキシ $C_{1-6}$  アルコキシ、アミノ $C_{1-6}$  アルコキシ、 $N-C_{1-6}$  アルキルアミノ $C_{1-6}$  アルコキシ、 $N, N-ジC_{1-6}$  アルキルアミノ $C_{1-6}$  アルコキシ、アミノ、 $C_{1-6}$  アルキルアミノ、ヒドロキシ $C_{1-6}$  アルキルアミノ、 $C_{1-6}$  アルコキシ $C_{1-6}$  アルキルアミノ、アミノ $C_{1-6}$  アルキルアミノ、 $ジC_{1-6}$  アルキルアミノ、ビス(ヒドロキシ $C_{1-6}$  アルキル)アミノ、ビス( $C_{1-6}$  アルコキシ $C_{1-6}$  アルキル)アミノ、ビス(アミノ $C_{1-6}$  アルキル)アミノ、シアノ、カルボキシル、 $C_{1-6}$  アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、ホスホノ、 $C_{1-6}$  アルキルホスホノ、 $ジC_{1-6}$  アルキルホスホノ、スルホン酸、および $C_{1-6}$  アルキルスルホから選択される1またはそれ以上の置換基により置換されていてもよい)から成る群より選択され;または、 $R_1$  および $R_2$  は結合する窒素原子と一

緒になって、1つの窒素原子とさらに1またはそれ以上の酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選択されるヘテロ原子を含んでもよい飽和または不飽和5〜7員ヘテロ環を形成し;

Lは式:

[0015] [化2]



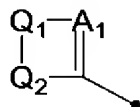
[0016] から選択される。]

の化合物またはそのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容されうる塩が提供される。

[0017] ここで、式(II)において $Q_1$ が $-A_2=A_3-$ の場合、 $A_2$ が $A_1$ と結合し、 $A_1-A_2=A_3-$ となる。また、 $Q_2$ が $-A_4=A_5-$ の場合、 $A_4$ が $Q_1$ と結合し、 $Q_1-A_4=A_5-$ となる。

[0018] さらに、Lが $-NHC(=O)-$ の場合、カルボニル基の炭素原子がベンゼン環に結合し、窒素原子が式:

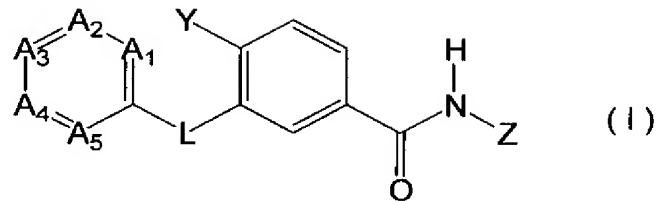
[0019] [化3]



[0020] に結合する。

[0021] 本発明のさらなる側面によれば、上記式(II)の化合物であって、式(I):

[0022] [化4]



[0023] [式中、 $A_1$ 、 $A_2$ 、 $A_3$ 、 $A_4$ 、 $A_5$ 、L、Y、およびZは、既に定義されたとおりである。]  
 の化合物またはそのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容されうる塩が提供される。

[0024] 本発明の別の側面によれば、上記式(II)または(I)において、Zが、水素原子、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{3-9}$ シクロアルキル、ヒドロキシ $C_{1-6}$ アルキル、ヒドロキシ $C_{1-6}$ アルコキシ $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ アルコキシ $C_{1-6}$ アルキル、シアノ $C_{1-6}$ アルキル、ピリジル $C_{1-6}$ アルキル、ジヒドロキシ $C_{1-6}$ アルキル、トリヒドロキシ $C_{1-6}$ アルキル、モルホリノ $C_{1-6}$ アルキル、(N, N-ジ $C_{1-6}$ アルキルアミノ) $C_{1-6}$ アルキルまたは(N, N-ビス(ヒドロキシ $C_{1-6}$ アルキル)アミノ) $C_{1-6}$ アルキルである、上記式(II)または(I)に記載の化合物またはそのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容されうる塩が提供される。ここで、Zの具体例には、水素原子、メチル、エチル、シクロプロピル、シクロペンチル、2-ヒドロキシエチル、2-(2-ヒドロキシエトキシ)エチル、2-メトキシエチル、2-シアノエチル、4-ピリジルメチル、1-メトキシブト-2-イル、2, 3-ジヒドロキシプロプ-1-イル、1, 3-ジヒドロキシプロプ-2-イル、1, 3-ジヒドロキシ-2-ヒドロキシメチルプロプ-2-イル、2-モルホリノエチル、1-ヒドロキシプロプ-2-イル、1-ヒドロキシ-3-メチルブチ-2-イル、2-(N, N-ジメチルアミノ)エチル、2-(N, N-ビス(2-ヒドロキシエチル)アミノ)エチル、2, 4-ジヒドロキシブチル、2, 3, 4-トリヒドロキシブチル、2, 3, 4, 5-テトラヒドロキシペンチルおよび2, 3, 4, 5, 6-ペンタヒドロキシヘキシルなどが含まれる。

[0025] 本発明のさらに別の側面によれば、上記式(II)または(I)において、Yが、ハロゲン原子、シアノ、 $C_{1-6}$ アルキル、ハロ $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{2-7}$ アルケニル、 $C_{2-7}$ アルキニル、 $C_{1-6}$ アルコキシ、 $C_{3-9}$ シクロアルキル $C_{1-6}$ アルコキシ、 $C_{2-7}$ アルキニルオキシ、またはハロ $C_{1-6}$ アルコキシである、上記式(II)または(I)の化合物またはそのプロドラッグ、もしくは

はそれらの製薬上許容されうる塩が提供される。ここで、Yの具体例には、クロロ、ブロモ、シアノ、メチル、トリフルオロメチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、エチニル、メキシ、トリフルオロメキシ、シクロプロピルメキシ、2-ブチン-1-イルオキシ、または2-クロロエトキシなどが含まれる。

[0026] 本発明のさらに別の側面によれば、上記式(II)または(I)において、 $A_1$ はC-X<sub>1</sub>またはNであり、 $A_2$ はC-X<sub>2</sub>またはNであり、 $A_3$ はC-X<sub>3</sub>またはNであり、 $A_4$ はC-X<sub>4</sub>またはNであり、 $A_5$ はC-X<sub>5</sub>またはNであり；

X<sub>1</sub>、X<sub>2</sub>、X<sub>3</sub>、X<sub>4</sub>およびX<sub>5</sub>が、それぞれ独立に、水素原子、ハロゲン原子、C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>1-6</sub>アルコキシ、ハロC<sub>1-6</sub>アルキル、ハロC<sub>1-6</sub>アルコキシ、C<sub>1-6</sub>アルキルチオおよびハロC<sub>1-6</sub>アルキルチオから選択され；または、X<sub>1</sub>およびX<sub>2</sub>、X<sub>2</sub>およびX<sub>3</sub>、X<sub>3</sub>およびX<sub>4</sub>、ならびにX<sub>4</sub>およびX<sub>5</sub>が、それぞれが結合する炭素原子と一緒にあって、シクロヘキサン環、シクロペンタン環、ベンゼン環、ピリジン環、ピリミジン環、1, 4-ジオキサン環、1, 3-ジオキソラン環、ピロール環、イミダゾール環、チアゾール環またはフラン環を形成する、上記化合物またはそのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容されうる塩もまた提供される。X<sub>1</sub>、X<sub>2</sub>、X<sub>3</sub>、X<sub>4</sub>およびX<sub>5</sub>の具体例には、水素原子、フルオロ、クロロ、ブロモ、メチル、エチル、t-ブチル、i-プロピル、メキシ、i-プロポキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメキシ、メチルチオおよびトリフルオロメチルチオなどが含まれる。もしくは、X<sub>1</sub>およびX<sub>2</sub>が、それぞれが結合する炭素原子と一緒にあって、シクロヘキサン環を形成し；X<sub>1</sub>およびX<sub>2</sub>が、それぞれが結合する炭素原子と一緒にあって、ピリジン環を形成し；X<sub>2</sub>およびX<sub>3</sub>が、それぞれが結合する炭素原子と一緒にあって、1, 4-ジオキサン環を形成し；または、X<sub>2</sub>およびX<sub>3</sub>が、それぞれが結合する炭素原子と一緒にあって、シクロペンタン環を形成しうる。

[0027] 本発明のさらに別の側面によれば、 $A_1$ はC-X<sub>1</sub>またはNであり、 $A_2$ はC-X<sub>2</sub>またはNであり、 $A_3$ はC-X<sub>3</sub>またはNであり、 $A_4$ はC-X<sub>4</sub>であり、 $A_5$ はC-X<sub>5</sub>であり、 $A_1$ 、 $A_2$ および $A_3$ のうちの2つ以上が同時にNであることはない、上記化合物またはそのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容されうる塩もまた提供される。

[0028] 本発明のさらに別の側面によれば、上記の化合物またはそのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容されうる塩を有効成分とする医薬組成物、血管新生阻害剤、固



形腫瘍を含む癌疾患などの血管新生を伴う疾患の治療剤および予防剤および固形腫瘍の転移の治療および予防剤もまた提供される。

- [0029] 本発明において「ハロゲン原子」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子などを意味する。本発明においてハロゲン原子が、芳香族炭素環、芳香族ヘテロ環などの置換基となる場合、好ましいハロゲン原子として、塩素原子および臭素原子が挙げられる。本発明においてハロゲン原子がアルキル基、またはアルキルをその一部に含む基(アルコキシ、アルケニル、不飽和炭素環、不飽和ヘテロ環など)の置換基となる場合、好ましいハロゲン原子として、フッ素原子が挙げられる。
- [0030] 本発明において「C<sub>1-6</sub> アルキル」とは、炭素数1〜6の直鎖状、分岐鎖状のアルキル基を意味し、例えば、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、n-ブチル、s-ブチル、i-ブチル、t-ブチル、n-ペンチル、3-メチルブチル、2-メチルブチル、1-メチルブチル、1-エチルプロピル、n-ヘキシル、4-メチルペンチル、3-メチルペンチル、2-メチルペンチル、1-メチルペンチル、3-エチルブチル、および2-エチルブチルなどが含まれる。
- [0031] 本発明において「C<sub>3-9</sub> シクロアルキル」とは、炭素数3〜9の環状および部分環状のアルキル基を意味し、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロノニル、シクロプロピルメチル、シクロヘキシルメチル、C<sub>1-6</sub> アルキル基で置換されたシクロプロピル、C<sub>1-4</sub> アルキル基で置換されたシクロペンチル、C<sub>1-3</sub> アルキル基で置換されたシクロヘキシルなどが含まれる。
- [0032] 本発明において「C<sub>2-7</sub> アルケニル」とは、炭素数2〜7の直鎖または分岐鎖状のアルケニル基を意味し、例えば、エテニル(ビニル)、1-プロペニル、2-プロペニル(アリル)、プロペン-2-イル、3-ブテニル(ホモアリル)、などが含まれる。
- [0033] 本発明において「C<sub>2-7</sub> アルキニル」とは、炭素数2〜7の直鎖または分岐鎖状のアルキニル基を意味し、例えば、エチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、および3-ブチニルなどが含まれる。
- [0034] 本発明において「C<sub>1-6</sub> アルコキシ」とは、アルキル部分として既に定義した炭素数1〜6の直鎖または分岐鎖状のアルキル基を有するアルキルオキシ基を意味し、例え

ば、メトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、*i*-プロポキシ、*n*-ブトキシ、*s*-ブトキシ、*i*-ブトキシ、*t*-ブトキシ、*n*-ペントキシ、3-メチルブトキシ、2-メチルブトキシ、1-メチルブトキシ、1-エチルプロポキシ、*n*-ヘキシルオキシ、4-メチルペントキシ、3-メチルペントキシ、2-メチルペントキシ、1-メチルペントキシ、3-エチルブトキシ、および2-エチルブトキシなどが含まれる。

[0035] 本発明において「アリール」とは、C<sub>6-10</sub> 芳香族炭化水素基を意味し、例えば、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチルなどが含まれる。

[0036] 本発明において「ヘテロアリール」とは、1またはそれ以上の酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選択されるヘテロ原子を含む5〜10員芳香族ヘテロ環基を意味し、例えば、フリル、チエニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、インドリル、キノリニルなどが含まれる。

[0037] 本発明において「C<sub>1-6</sub> アルキルカルボニル」とは、アルキル部分として既に定義した炭素数1〜6の直鎖または分岐鎖状のアルキル基を有するアルキルカルボニル基を意味し、例えば、アセチル、プロピオニル、メチルプロピオニル、ピバロイルなどが含まれる。

[0038] 本発明において「C<sub>1-6</sub> アルコキシカルボニル」とは、アルコキシ部分として既に定義した炭素数1〜6の直鎖または分岐鎖状のアルキル基を有するアルキルカルボニル基を意味し、例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、*n*-プロポキシカルボニル、*i*-プロポキシカルボニル、*n*-ブトキシカルボニル、*s*-ブトキシカルボニル、*i*-ブトキシカルボニル、*t*-ブトキシカルボニル、*n*-ペントキシカルボニル、3-メチルブトキシカルボニル、2-メチルブトキシカルボニル、1-メチルブトキシカルボニル、1-エチルプロポキシカルボニル、*n*-ヘキシルオキシカルボニル、4-メチルペントキシカルボニル、3-メチルペントキシカルボニル、2-メチルペントキシカルボニル、1-メチルペントキシカルボニル、3-エチルブトキシカルボニル、および2-エチルブトキシカルボニルなどが含まれる。

[0039] 本発明において「C<sub>1-6</sub> アルキルチオ」とは、アルキル部分として既に定義した炭素数

1-6の直鎖または分岐鎖状のアルキル基を有するアルキルチオ基を意味し、例えば、例えば、メチルチオ、エチルチオ、n-プロピルチオ、i-プロピルチオ、n-ブチルチオ、s-ブチルチオ、i-ブチルチオ、t-ブチルチオ、n-ペンチルチオ、3-メチルブチルチオ、2-メチルブチルチオ、1-メチルブチルチオ、1-エチルプロピルチオ、n-ヘキシルチオ、4-メチルペンチルチオ、3-メチルペンチルチオ、2-メチルペンチルチオ、1-メチルペンチルチオ、3-エチルブチルチオ、および2-エチルブチルチオなどが含まれる。

[0040] 本発明において「C<sub>1-6</sub> アルキルスルホニル」とは、アルキル部分として既に定義した炭素数1-6の直鎖または分岐鎖状のアルキル基を有するアルキルスルホニル基を意味し、例えば、例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル、n-プロピルスルホニル、i-プロピルスルホニル、n-ブチルスルホニル、s-ブチルスルホニル、i-ブチルスルホニル、t-ブチルスルホニル、n-ペンチルスルホニル、3-メチルブチルスルホニル、2-メチルブチルスルホニル、1-メチルブチルスルホニル、1-エチルプロピルスルホニル、n-ヘキシルスルホニル、4-メチルペンチルスルホニル、3-メチルペンチルスルホニル、2-メチルペンチルスルホニル、1-メチルペンチルスルホニル、3-エチルブチルスルホニル、および2-エチルブチルスルホニルなどが含まれる。

[0041] 本発明において「C<sub>1-6</sub> アルキルアミノ」とは、アルキル部分として既に定義した炭素数1-6の直鎖または分岐鎖状のアルキル基を有するアルキルアミノ基を意味し、例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、n-プロピルアミノ、i-プロピルアミノ、n-ブチルアミノ、s-ブチルアミノ、i-ブチルアミノ、t-ブチルアミノ、n-ペンチルアミノ、3-メチルブチルアミノ、2-メチルブチルアミノ、1-メチルブチルアミノ、1-エチルプロピルアミノ、およびn-ヘキシルアミノ、4-メチルペンチルアミノ、3-メチルペンチルアミノ、2-メチルペンチルアミノ、1-メチルペンチルアミノ、3-エチルブチルアミノ、および2-エチルブチルアミノなどが含まれる。

[0042] 本発明において「ジC<sub>1-6</sub> アルキルアミノ」とは、2つのアルキル部分として既に定義した炭素数1-6の直鎖または分岐鎖状のアルキル基を有するジアルキルアミノ基を意味し、当該2つのアルキル部分は同一でも異なってもよい。当該「ジC<sub>1-6</sub> アルキルアミノ」には、例えば、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジn-プロピルアミノ、ジi-プロピ

ルアミノ、ジ $n$ -ブチルアミノ、メチル- $n$ -ブチルアミノ、メチル- $s$ -ブチルアミノ、メチル- $i$ -ブチルアミノ、メチル- $t$ -ブチルアミノ、エチル- $n$ -ブチルアミノ、エチル- $s$ -ブチルアミノ、エチル- $i$ -ブチルアミノ、エチル- $t$ -ブチルアミノ、などが含まれる。

[0043] 本発明において「飽和または不飽和3〜7員炭素環」とは、飽和の、または不飽和結合を有する、環に含まれる炭素数が3〜7の炭化水素環を意味し、芳香族炭化水素環も含まれる。「飽和または不飽和3〜7員炭素環」には、例えば、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロペンテン、シクロヘキセン、ベンゼンなどが含まれる。

[0044] 本発明において「飽和または不飽和5〜7員炭素環」とは、飽和の、または不飽和結合を有する、環に含まれる炭素数が5〜7の炭化水素環を意味し、芳香族炭化水素環も含まれる。「飽和または不飽和5〜7員炭素環」には、例えばシクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロペンテン、シクロヘキセン、ベンゼンなどが含まれる。

[0045] 本発明において「飽和または不飽和3〜7員ヘテロ環」とは、1またはそれ以上の酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選択されるヘテロ原子を含む、飽和のまたは不飽和結合を有する、環に含まれる原子数が3〜7のヘテロ環を意味し、芳香族ヘテロ環も含まれる。「飽和または不飽和3〜7員ヘテロ環」には、例えば、オキシラン、アジリジン、アゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、フラン、チオフェン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、オキサゾール、チアゾール、チアジアゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピリジン、ピリミジン、ピラジン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン、1, 4-ジオキサン、モルホリン、チオモルホリンなどが含まれる。

[0046] 本発明において「飽和または不飽和3〜7員ヘテロ環」がベンゼン環などの芳香族炭素環に置換基として結合する場合、当該ヘテロ環は、環内の窒素原子において芳香族炭素環に結合する飽和または不飽和5〜7員ヘテロ環を含み、例えば、ピロリジン-1-イル、ピペリジン-1-イル、モルホリン-4-イル、ピペラジン-1-イル、チオモルホリン-4-イル、ピロール-1-イル、ピラゾール-1-イル、およびイミダゾール-1-イルなどが含まれる。好ましいヘテロ環は、ピロリジン-1-イル、ピペリジン-1-イル、モルホリン-4-イル、およびピペラジン-1-イルである。

- [0047] 本発明において「飽和または不飽和5〜7員ヘテロ環」とは、1またはそれ以上の酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選択されるヘテロ原子を含む、飽和のまたは不飽和結合を有する、環に含まれる原子数が5〜7のヘテロ環を意味し、芳香族ヘテロ環も含まれる。「飽和または不飽和5〜7員ヘテロ環」には、例えば、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、フラン、チオフェン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、オキサジアゾール、チアジアゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピリジン、ピリミジン、ピラジン、ピリダジン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン、1, 4-ジオキサン、モルホリン、チオモルホリンなどが含まれる。
- [0048] 本発明において「C<sub>2-7</sub> アルケニルオキシ」とは、アルケニル部分として既に定義した炭素数2〜7の直鎖または分岐鎖状のアルケニル基を有するアルケニルオキシ基を意味する。
- [0049] 本発明において「C<sub>2-7</sub> アルキニルオキシ」とは、アルキニル部分として既に定義した炭素数2〜7の直鎖または分岐鎖状のアルキニル基を有するアルキニルオキシ基を意味する。
- [0050] 本発明において、「C<sub>1-6</sub> アルキルカルバモイル」、「ジC<sub>1-6</sub> アルキルカルバモイル」、「ヒドロキシC<sub>1-6</sub> アルコキシ」、「C<sub>1-6</sub> アルコキシC<sub>1-6</sub> アルコキシ」、「アミノC<sub>1-6</sub> アルコキシ」、「N-C<sub>1-6</sub> アルキルアミノC<sub>1-6</sub> アルコキシ」、「N, N-ジC<sub>1-6</sub> アルキルアミノC<sub>1-6</sub> アルコキシ」、「ヒドロキシC<sub>1-6</sub> アルキルアミノ」、「C<sub>1-6</sub> アルコキシC<sub>1-6</sub> アルキルアミノ」、「アミノC<sub>1-6</sub> アルキルアミノ」、「ビス(ヒドロキシC<sub>1-6</sub> アルキル)アミノ」、「ビス(C<sub>1-6</sub> アルコキシC<sub>1-6</sub> アルキル)アミノ」、「ビス(アミノC<sub>1-6</sub> アルキル)アミノ」、「C<sub>1-6</sub> アルキルアミジノ」、「ジC<sub>1-6</sub> アルキルアミジノ」、「シアノC<sub>1-6</sub> アルキル」、「ピリジルC<sub>1-6</sub> アルキル」、「C<sub>1-6</sub> アルコキシC<sub>2-7</sub> アルキル」、「ヒドロキシC<sub>1-6</sub> アルキル」、「ヒドロキシC<sub>1-6</sub> アルコキシC<sub>1-6</sub> アルキル」、「ジヒドロキシC<sub>1-6</sub> アルキル」、「トリヒドロキシC<sub>1-6</sub> アルキル」、「モルホリノC<sub>1-6</sub> アルキル」、「(N, N-ジC<sub>1-6</sub> アルキルアミノ)C<sub>1-6</sub> アルキルまたは(N, N-ビス(ヒドロキシC<sub>1-6</sub> アルキル)アミノ)C<sub>1-6</sub> アルキルに含まれるアルキル部分、アルキニル部分およびアルコキシ部分は、既に定義した炭素数1〜6のアルキル基およびアルコキシ基または炭素数2〜7のアルキニル基を意味する。

- [0051] 本発明において「ピリジルC<sub>1-6</sub> アルキル」および「モルホリノC<sub>1-6</sub> アルキル」における、ピリジン環またはモルホリン環上のアルキル基の置換位置は特に限定されない。
- [0052] 本発明において「ハロC<sub>1-6</sub> アルキル」とは、アルキル部分として既に定義した炭素数1〜6の直鎖または分岐鎖状のアルキル基がハロゲン原子で置換されたアルキル基を意味し、ここでハロゲン原子は既に定義されたとおりである。またハロC<sub>1-6</sub> アルキルが置換基として有するハロゲン原子の数は1またはそれ以上であってよく、ハロC<sub>1-6</sub> アルキルには、モノハロC<sub>1-6</sub> アルキル、ジハロC<sub>1-6</sub> アルキル、トリハロC<sub>1-6</sub> アルキルおよびパーハロC<sub>1-6</sub> アルキルなどが含まれる。
- [0053] 本発明において「ハロC<sub>1-6</sub> アルコキシ」とは、アルコキシ部分として既に定義した炭素数1〜6の直鎖または分岐鎖状のアルコキシ基がハロゲン原子で置換されたアルコキシ基を意味し、ここでハロゲン原子は既に定義されたとおりである。またハロC<sub>1-6</sub> アルコキシが置換基として有するハロゲン原子の数は1またはそれ以上であってよく、ハロC<sub>1-6</sub> アルコキシには、モノハロC<sub>1-6</sub> アルコキシ、ジハロC<sub>1-6</sub> アルコキシ、トリハロC<sub>1-6</sub> アルコキシおよびパーハロC<sub>1-6</sub> アルコキシなどが含まれる。
- [0054] 本発明において「ハロC<sub>1-6</sub> アルキルチオ」とは、アルキル部分として既に定義した炭素数1〜6の直鎖または分岐鎖状のアルキル基がハロゲン原子で置換されたアルキルチオ基を意味し、ここでハロゲン原子は既に定義されたとおりである。またハロC<sub>1-6</sub> アルキルが置換基として有するハロゲン原子の数は1またはそれ以上であってよく、ハロC<sub>1-6</sub> アルキルチオには、モノハロC<sub>1-6</sub> アルキルチオ、ジハロC<sub>1-6</sub> アルキルチオ、トリハロC<sub>1-6</sub> アルキルチオおよびパーハロC<sub>1-6</sub> アルキルチオなどが含まれる。
- [0055] 本発明において「アリアルオキシカルボニル」とは、アリアル部分として既に定義したC<sub>6-10</sub> 芳香族炭化水素基を有するアリアルオキシカルボニルを意味し、例えば、フェノキシカルボニル、1-ナフトキシカルボニルおよび2-ナフトキシカルボニルなどが含まれる。
- [0056] 本発明において「C<sub>1-6</sub> アルキルグアニジノ」とは、グアニジノ基(−NHC(NH)NH<sub>2</sub>)に含まれる3つの窒素原子のうちの1つがC<sub>1-6</sub> アルキル基で置換されたものを意味し、例えば、−NHC(NH)NH(C<sub>1-6</sub> アルキル)などを含む。
- [0057] 本発明において「ジC<sub>1-6</sub> アルキルグアニジノ」とは、グアニジノ基(−NHC(NH)NH<sub>2</sub>)

)が、窒素原子上の2箇所でのC<sub>1-6</sub>アルキル基に置換されたものを意味し、例えば、 $-NHC(NH)N(C_{1-6}アルキル)_2$ などを含む。

[0058] 本発明において「ジC<sub>1-6</sub>アルキルアミジノ」とは、アミジノ基( $-C(NH)NH_2$ )が、窒素原子上の2箇所でのC<sub>1-6</sub>アルキル基に置換されたものを意味し、例えば、 $-C(NH)N(C_{1-6}アルキル)_2$ などを含む。

[0059] 本発明において「ヒドロキシアミノカルボニル」とは、「 $-C(O)NH-OH$ 」を意味する。また、本発明において「ヒドロキシアミジノ」とは、「 $-C(NH)NH-OH$ 」またはその互変異性体を意味する。

[0060] 本発明において「ホスホノ」とは、「 $-PO(OH)_2$ 」を意味する。また、本発明において「C<sub>1-6</sub>アルキルホスホノ」とは、アルキル部分として既に定義したC<sub>1-6</sub>アルキルを有する「 $-PO(OH)(O-C_{1-6}アルキル)$ 」を意味し、ジC<sub>1-6</sub>アルキルホスホノとは、2つのアルキル部分として既に定義したC<sub>1-6</sub>アルキルを有する「 $-PO(O-C_{1-6}アルキル)_2$ 」を意味する。

[0061] 本発明において「スルホン酸」とは、「 $-SO_2OH$ 」を意味する。また、本発明において「C<sub>1-6</sub>アルキルスルホ」とは、アルキル部分として既に定義したC<sub>1-6</sub>アルキルを有する「 $-SO_2O-C_{1-6}アルキル$ 」を意味する。

[0062] 本明細書において「オキシ」とは、「 $=O$ 」を意味し、例えば、オキシ基で置換されたメチレン基はカルボニル基「 $-C(=O)-$ 」を形成する。

[0063] 本発明において、「C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ」、「ジC<sub>1-6</sub>アルキルアミノ」、「C<sub>1-6</sub>アルキルアミジノ」、「ジC<sub>1-6</sub>アルキルアミジノ」、「C<sub>1-6</sub>アルキルグアニジノ」、「ジC<sub>1-6</sub>アルキルグアニジノ」、「C<sub>1-6</sub>アルキルチオ」、「C<sub>1-6</sub>アルキルスルホ」、「C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニル」、「C<sub>1-6</sub>アルキルホスホノ」、「ジC<sub>1-6</sub>アルキルホスホノ」、「C<sub>1-6</sub>アルキル」、「C<sub>1-6</sub>アルコキシ」、「C<sub>3-9</sub>シクロアルキル」、「C<sub>3-9</sub>シクロアルコキシ」、「C<sub>2-7</sub>アルケニル」、「C<sub>2-7</sub>アルキニル」、「C<sub>1-6</sub>アルキルカルボニル」および「C<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニル」は、場合によってはハロゲン原子、ヒドロキシ、アリール、ヘテロアリールおよびシアノから選択される1またはそれ以上の置換基により置換されていてもよい。置換基の数は1—化学構造上取りうる最大数であってよい。置換基の数は、例えば、1—5、好ましくは1—3である。

- [0064] 本発明において、「アリール」、「アリールオキシ」、「アリールカルボニル」、「ヘテロアリール」、「ヘテロアリールオキシ」および「ヘテロアリールカルボニル」は、場合によっては1またはそれ以上のハロゲン原子、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ アルコキシにより置換されていてよい。置換基の数は1〜化学構造上取りうる最大数であってよい。置換基の数は、例えば、1〜5、好ましくは1〜3である。
- [0065] 本発明において、「 $C_{1-6}$ アルキル」、「 $C_{3-9}$ シクロアルキル」、「 $C_{2-7}$ アルケニル」、「 $C_{2-7}$ アルキニル」、「 $C_{1-6}$ アルキルカルボニル」、「 $C_{1-6}$ アルコシカルボニル」、「アリールカルボニル」、「ヘテロアリールカルボニル」、「アリールオキシカルボニル」、「ヘテロアリールオキシカルボニル」、「 $C_{1-6}$ アルコキシ」、「 $C_{2-7}$ アルケニルオキシ」、「 $C_{2-7}$ アルキニルオキシ」、「 $C_{1-6}$ アルキルチオ」および「 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル」は、場合によっては、飽和または不飽和3〜7員炭素環、1またはそれ以上の酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選択されるヘテロ原子を含む飽和または不飽和3〜7員ヘテロ環、ハロゲン原子、ヒドロキシ、 $C_{1-6}$ アルコキシ、ヒドロキシ $C_{1-6}$ アルコキシ、 $C_{1-6}$ アルコキシ $C_{1-6}$ アルコキシ、アミノ $C_{1-6}$ アルコキシ、 $N-C_{1-6}$ アルキルアミノ $C_{1-6}$ アルコキシ、 $N$ 、 $N$ -ジ $C_{1-6}$ アルキルアミノ $C_{1-6}$ アルコキシ、アミノ、 $C_{1-6}$ アルキルアミノ、ヒドロキシ $C_{1-6}$ アルキルアミノ、 $C_{1-6}$ アルコキシ $C_{1-6}$ アルキルアミノ、アミノ $C_{1-6}$ アルキルアミノ、ジ $C_{1-6}$ アルキルアミノ、ビス(ヒドロキシ $C_{1-6}$ アルキル)アミノ、ビス( $C_{1-6}$ アルコキシ $C_{1-6}$ アルキル)アミノ、ビス(アミノ $C_{1-6}$ アルキル)アミノ、アミジノ、 $C_{1-6}$ アルキルアミジノ、ジ $C_{1-6}$ アルキルアミジノ、グアニジノ、 $C_{1-6}$ アルキルグアニジノ、ジ $C_{1-6}$ アルキルグアニジノ、シアノ、カルボキシル、 $C_{1-6}$ アルキルチオ、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル、 $C_{1-6}$ アルキルホスホノおよびジ $C_{1-6}$ アルキルホスホノから選択される1またはそれ以上の置換基により置換されていてよい。置換基の数は1〜化学構造上取りうる最大数であってよい。置換基の数は、例えば、1〜5、好ましくは1〜3である。
- [0066] 本発明における、「 $C_{1-6}$ アルキル」および「 $C_{3-9}$ シクロアルキル」は、場合によっては、飽和または不飽和3〜7員炭素環(当該炭素環基は、 $C_{1-6}$ アルキル、ヒドロキシ $C_{1-6}$ アルキルおよび $C_{1-6}$ アルコキシ $C_{1-6}$ アルキルから選択される1またはそれ以上の置換基により置換されていてよい)、1またはそれ以上の酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選択されるヘテロ原子を含む飽和または不飽和3〜7員ヘテロ環(当該ヘテ



ロ環基は、 $C_{1-6}$  アルキル、ヒドロキシ $C_{1-6}$  アルキルおよび $C_{1-6}$  アルコキシ $C_{1-6}$  アルキルから選択される1またはそれ以上の置換基により置換されていてもよい)、ハロゲン原子、ヒドロキシ、 $C_{1-6}$  アルコキシ、ヒドロキシ $C_{1-6}$  アルコキシ、 $C_{1-6}$  アルコキシ $C_{1-6}$  アルコキシ、アミノ $C_{1-6}$  アルコキシ、 $N-C_{1-6}$  アルキルアミノ $C_{1-6}$  アルコキシ、 $N$ 、 $N$ -ジ $C_{1-6}$  アルキルアミノ $C_{1-6}$  アルコキシ、アミノ、 $C_{1-6}$  アルキルアミノ、ヒドロキシ $C_{1-6}$  アルキルアミノ、 $C_{1-6}$  アルコキシ $C_{1-6}$  アルキルアミノ、アミノ $C_{1-6}$  アルキルアミノ、ジ $C_{1-6}$  アルキルアミノ、ビス(ヒドロキシ $C_{1-6}$  アルキル)アミノ、ビス( $C_{1-6}$  アルコキシ $C_{1-6}$  アルキル)アミノ、ビス(アミノ $C_{1-6}$  アルキル)アミノ、シアノ、カルボキシル、 $C_{1-6}$  アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、ホスホノ、 $C_{1-6}$  アルキルホスホノ、ジ $C_{1-6}$  アルキルホスホノ、スルホン酸または $C_{1-6}$  アルキルスルホニルから選択される1またはそれ以上の置換基により置換されていてもよい。置換基の数は1〜化学構造上取りうる最大数であってよい。置換基の数は、例えば、1〜5、好ましくは1〜3である。

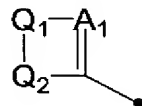
[0067] 本発明における、「 $C_{1-6}$  アルキル」、「 $C_{1-6}$  アルキルカルボニル」、「1またはそれ以上の酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選択されるヘテロ原子を含む飽和または不飽和3〜7員ヘテロ環」は、場合によっては、飽和または不飽和3〜7員炭素環、1またはそれ以上の酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選択されるヘテロ原子を含む飽和または不飽和3〜7員ヘテロ環、ハロゲン原子、ヒドロキシ、 $C_{1-6}$  アルコキシ、ヒドロキシ $C_{1-6}$  アルコキシ、 $C_{1-6}$  アルコキシ $C_{1-6}$  アルコキシ、アミノ $C_{1-6}$  アルコキシ、 $N-C_{1-6}$  アルキルアミノ $C_{1-6}$  アルコキシ、 $N$ 、 $N$ -ジ $C_{1-6}$  アルキルアミノ $C_{1-6}$  アルコキシ、アミノ、 $C_{1-6}$  アルキルアミノ、ヒドロキシ $C_{1-6}$  アルキルアミノ、 $C_{1-6}$  アルコキシ $C_{1-6}$  アルキルアミノ、アミノ $C_{1-6}$  アルキルアミノ、ジ $C_{1-6}$  アルキルアミノ、ビス(ヒドロキシ $C_{1-6}$  アルキル)アミノ、ビス( $C_{1-6}$  アルコキシ $C_{1-6}$  アルキル)アミノ、ビス(アミノ $C_{1-6}$  アルキル)アミノ、シアノ、カルボキシル、 $C_{1-6}$  アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、ホスホノ、 $C_{1-6}$  アルキルホスホノ、ジ $C_{1-6}$  アルキルホスホノ、スルホン酸、または $C_{1-6}$  アルキルスルホから選択される1またはそれ以上の置換基により置換されていてもよい。置換基の数は1〜化学構造上取りうる最大数であってよい。置換基の数は、例えば、1〜5、好ましくは1〜3である。

[0068] 本明細書において、任意の基が1またはそれ以上の置換基で置換されている場合

、当該置換基は同一であっても異なってもよく、置換基の数は1から化学構造上置換可能な最大数までである。置換基の数は、例えば1〜7、典型的には1〜5、好ましくは1〜3である。

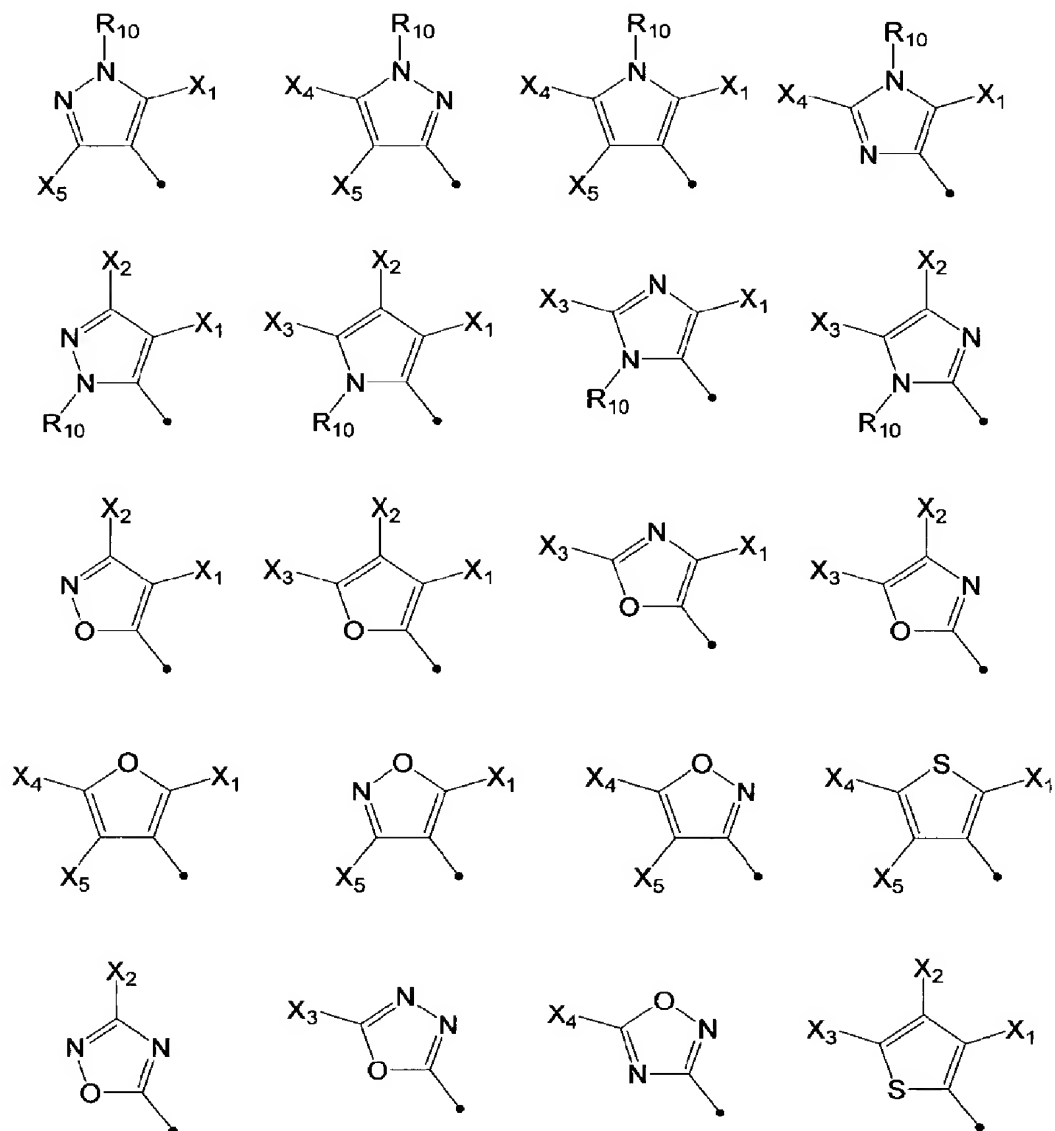
[0069] 式(II)で表される本発明の化合物が有する、基:

[0070] [化5]

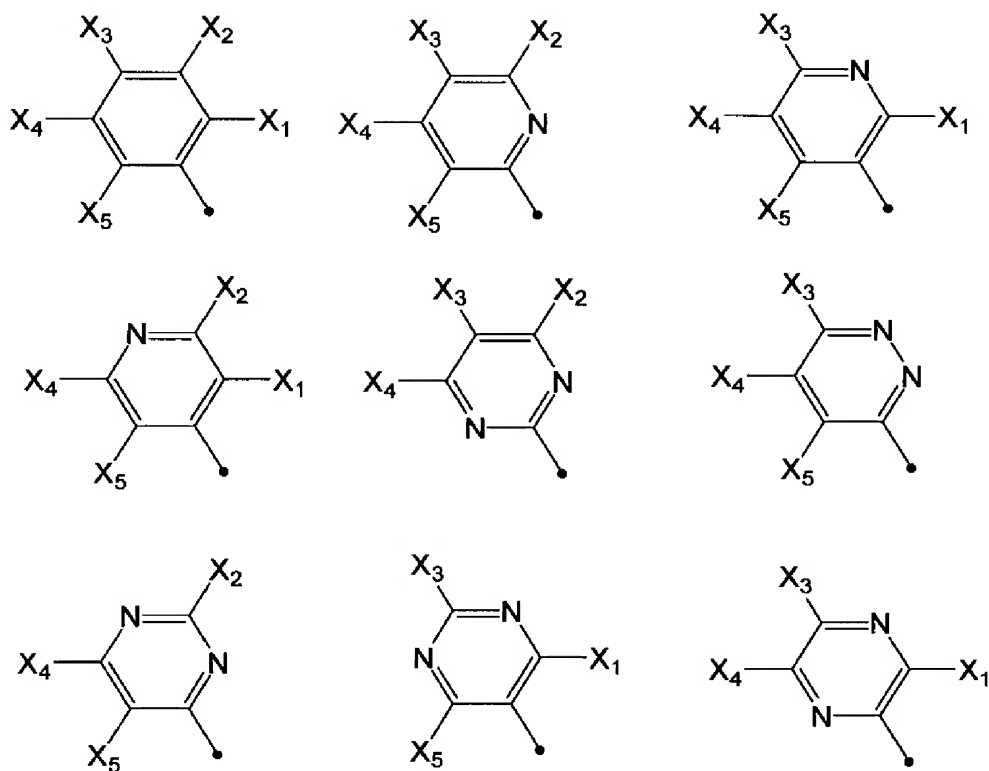


[0071] は、例えば以下に示すような芳香族炭素環基または芳香族ヘテロ環基を含む:

[0072] [化6]



[0073] [化7]



[0074] 本発明は、式(I)または式(II)で表される化合物の塩および当該化合物のプロドラッグの薬学的に許容な塩を含む。これらの塩は、当該化合物または当該化合物のプロドラッグと、医薬品の製造に使用可能である酸または塩基とを接触させることにより製造される。当該塩には、例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、スルホン酸塩、リン酸塩、ホスホン酸塩、酢酸塩、クエン酸塩、リンゴ酸塩、サリチル酸塩などのカルボン酸塩、または、ナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩；マグネシウム塩、カルシウム塩などのアルカリ土類金属塩；アンモニウム塩、アルキルアンモニウム塩、ジアルキルアンモニウム塩、トリアルキルアンモニウム塩、テトラアルキルアンモニウム塩などのアンモニウム塩などが含まれる。

[0075] 本発明の「プロドラッグ」とは、生理条件下、酵素的または非酵素的分解によって、式(I)または式(II)の化合物または製薬上許容されうるそれらの塩に変換される、式(I)または式(II)の化合物の誘導体を意味する。プロドラッグは、患者に投与されたときには不活性であってもよいが、生体内では活性のある式(I)または式(II)の化合物に

変換されて存在するものである。

[0076] プロドラッグは、患者に投与されたときには不活性であってもよいが、生体内では活性のある式(1)の化合物に変換されて存在するものである。

[0077] 次に本発明化合物の製造方法について説明する。なお、以下に示した製造方法において、定義した基が実施方法の条件下で望まない化学的変換を受けてしまう場合、例えば、官能基の保護、脱保護等の手段を用いることにより、製造を実施することができる。ここで保護基の選択および脱着操作は、例えば、「Greene and Wuts, “Protective Groups in Organic Sythesis”(第2版, John Wiley & Sons 1991)」に記載の方法を挙げることができ、これらを反応条件に応じて適宜用いればよい。また、必要に応じて置換基導入等の反応工程の順序を変えることもできる。一般式(I)で示される本発明化合物の製造方法としては、種々の方法が考えられ、通常の有機合成手段を用いて合成できるが、代表的なものとしては例えば以下に示す方法により製造することができる。

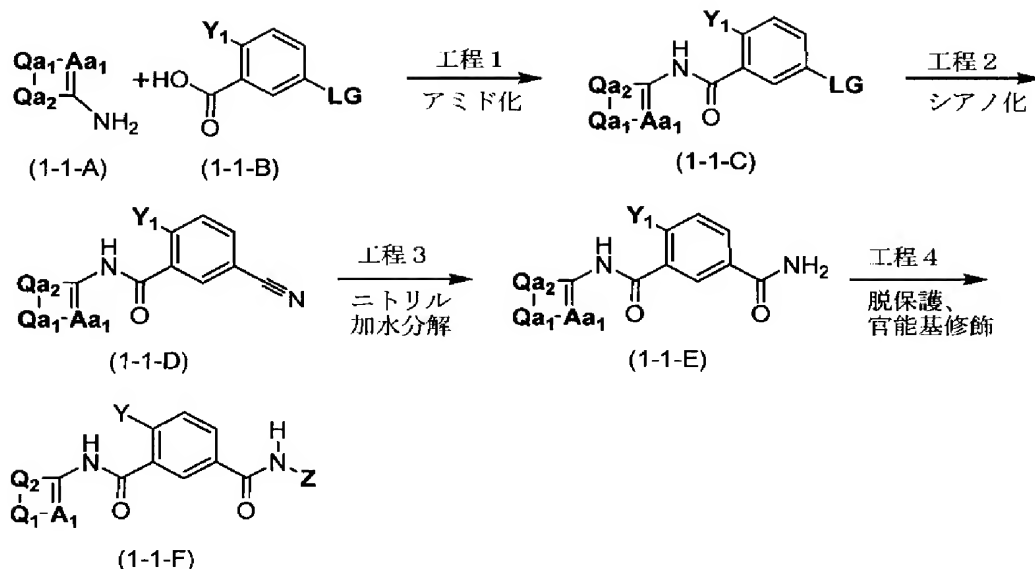
[0078] 代表的製造方法

製造方法1

式(II)においてLが $\text{—NH—C(O)—}$ で表される化合物は、例えば、製造方法1-1、1-2、1-3または1-4に示す方法によって製造することができる。

[0079] 製造方法1-1

[0080] [化8]



[0081] 式中、 $A_1$ 、 $Q_1$ 、 $Q_2$ 、YおよびZは、式(II)において定義されたとおりであり、 $Aa_1$ 、 $Qa_1$ 、 $Qa_2$ 、 $Y_1$ および $Z_1$ はそれぞれ、式(II)の定義における $A_1$ 、 $Q_1$ 、 $Q_2$ 、YおよびZと同じ定義を有し、または官能基修飾あるいは脱保護によって、 $A_1$ 、 $Q_1$ 、 $Q_2$ 、YおよびZに変換されうる基を表す。LGはハロゲン、スルホネート等の当該反応に適用可能な脱離基を示す。

[0082] 工程1(アミド化)

アミン誘導体(1-1-A)と安息香酸誘導体(1-1-B)とを脱水縮合させることにより、アミド(1-1-C)を製造することができる。この反応は酸ハロゲン化剤または脱水縮合剤の存在下、活性エステル化剤の存在または非存在下、塩基の存在または非存在下、非プロトン性溶媒中、0℃～180℃の反応条件で行われる。

[0083] 酸ハロゲン化剤としては例えば塩化オキサリル、塩化チオニル等を挙げることができる。脱水縮合剤としては例えば高分子に担持されたカルボジイミド化合物、(例えば、N-シクロヘキシルカルボジイミド-N'-プロピルオキシメチルポリスチレン(PS-カルボジイミド)、1, 3-ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)、2-エトキシ-1-エトキシカルボニル-1, 2-ジヒドロキノリン(EEDQ)、ブロモートリス(ピロリジノ)-ホスホニウム=ヘキサフルオロホスファート(PyBrOP)、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロ

ピル)カルボジイミド(EDC)、(ベンゾトリアゾールイルオキシ)トリピロリジノ-ホスホニウム ヘキサフルオロホスファート(PyBOP)などを挙げることができる。活性エステル化剤としては例えばN-ヒドロキシベンゾトリアゾール(HOBT)、炭酸ジ(N-スクシンイミジル)、カルボニルジイミダゾール等を挙げることができる。塩基としては例えばトリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]-7-ウンデセン(DBU)等を挙げることができる。非プロトン性溶媒としては例えばホルムアミドもしくはN, N-ジメチルホルムアミドなどのカルボン酸アミド、例えばジクロロメタン、四塩化炭素もしくはクロロベンゼンなどのハロゲン化炭化水素、例えばアセトンなどのケトン、例えばテトラヒドロフランもしくはジオキサンなどの環状エーテル、例えば酢酸エチルなどのエステル、または例えばアセトニトリルなどのニトリル、またはそれらの混合物を挙げることができる。

[0084] 工程2(シアノ化)

式中、LGはハロゲン原子、スルホネート等の当該反応に適用可能な脱離基を示す。ベンゼン環上に脱離基を持つ化合物のシアノ化は、例えばSynthetic Communication, 887-90, 24(6), (1994). 記載の方法を適宜適用して行うことができる。具体的には、化合物(1-1-C)を反応に不活性な溶媒中、例えばN, N-ジメチルホルムアミド中、触媒量のパラジウム錯体、例えばテトラキストリフェニルホスフィンパラジウムの存在下、金属シアニド、例えばシアン化亜鉛と作用させることにより、対応するシアノ化体(1-1-D)を得ることができる。

[0085] 工程3(ニトリル加水分解)

ニトリル基のアミドへの加水分解は、例えば過酸化水素と無機塩基を用いる方法(例えばOrg. Syn. Coll. vol. 2, 586-588(1943). やJ. Med. Chem. , 43, 873-882(2000). など)、無機塩基の存在下、脂肪族アルコールあるいはジメチルスルホキシド中で行う方法(例えば特開2000-86610や特開2001-39936など)、あるいは酸の存在下加水分解する方法(特開平6-239810など)などが挙げられ、これらに記載の方法を適宜適用して行うことができる。好ましくは、無機塩基例えば炭酸カリウム存在下過酸化水素水を用いてアミド(1-1-E)へと変換する方法である。反応溶媒はジメチルスルホキシドなどを用いることができる。反応時間は約10分から

約30時間である。反応温度は約10℃から約100℃の温度範囲である。

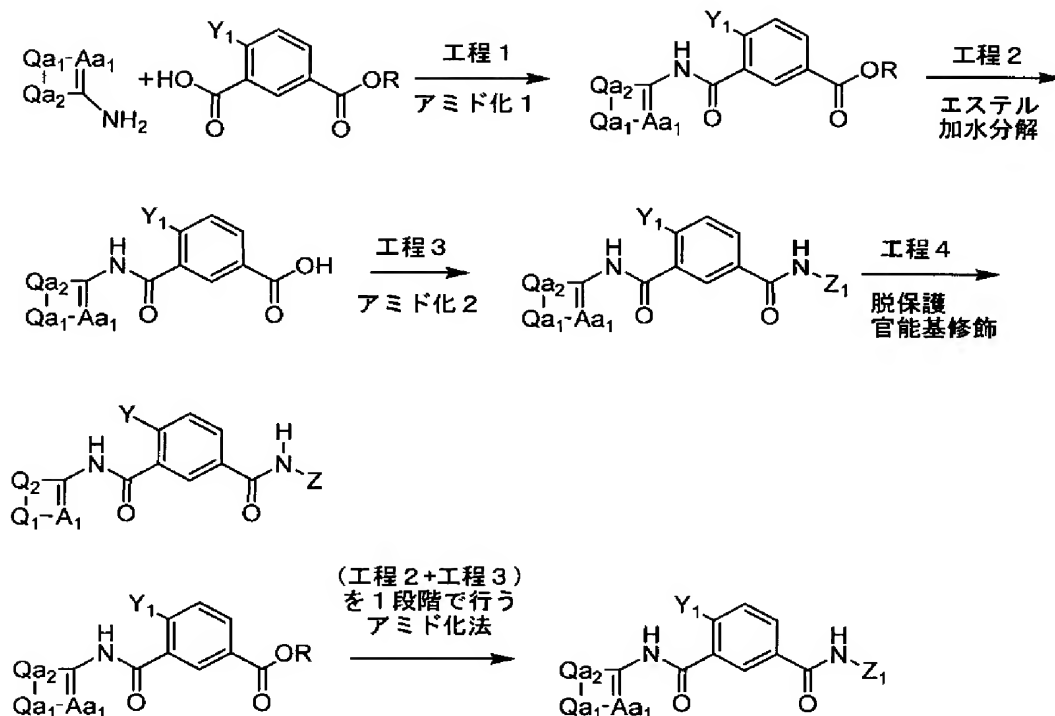
[0086] 工程4(脱保護、官能基修飾)

アミド(1-1-E)が保護基を有する場合、および/または官能基修飾が可能な置換基(例えば、水酸基、アミノ基、ハロゲン、カルボキシル基、カルボニル基、ニトロ基、シアノ基、炭素-炭素不飽和結合、など)を有する場合、この工程で脱保護反応および/または官能基修飾をおこなうことにより最終目的物である化合物(1-1-F)を製造することができる。当該反応は、種々の公知の方法を用いることができ、保護基の選択および脱着操作は、例えば、「Greene and Wuts, “Protective Groups in Organic Synthesis” (第2版, John Wiley & Sons 1991)」に記載の方法により実施した。官能基修飾反応としては、例えば「Smith and March, “March’s Advanced Organic Chemistry” (第5版, John Wiley & Sons 2001)」あるいは「Richard C. Larock, Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers, Inc. 1989)」に記載の方法により実施した。

[0087] 製造方法1-2



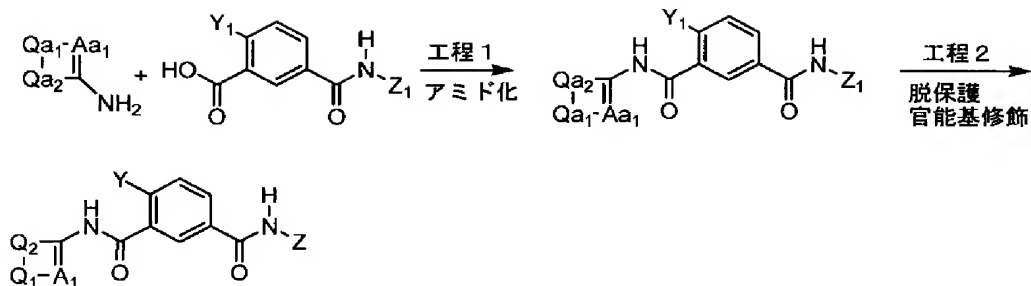
[0088] [化9]



[0089] 式中、 $A_1$ 、 $Q_1$ 、 $Q_2$ 、 $Y$ および $Z$ は、式(II)において定義されたとおりであり、 $Aa_1$ 、 $Qa_1$ 、 $Qa_2$ 、 $Y_1$ および $Z_1$ はそれぞれ、式(II)の定義における $A_1$ 、 $Q_1$ 、 $Q_2$ 、 $Y$ および $Z$ と同じ定義を有し、または官能基修飾あるいは脱保護によって、 $A_1$ 、 $Q_1$ 、 $Q_2$ 、 $Y$ および $Z$ に変換されうる基を表す。 $R$ はメチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、イソプロピル、tert-ブチル、などの $C_{1-6}$ アルキル基を表す。なお工程3のアミド化においては、光学活性なアミン類を原料として用いることにより、光学活性な本発明化合物を得ることができる。

[0090] 製造方法1-3

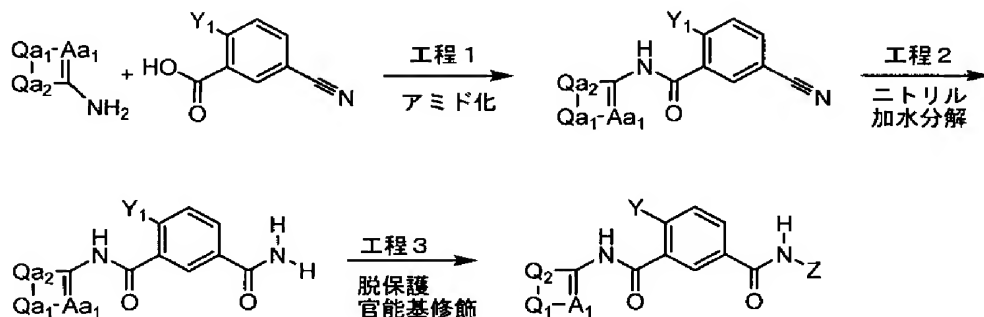
[0091] [化10]



[0092] 式中、A<sub>1</sub>、Q<sub>1</sub>、Q<sub>2</sub>、YおよびZは、式(II)において定義されたとおりであり、Aa<sub>1</sub>、Qa<sub>1</sub>、Qa<sub>2</sub>、Y<sub>1</sub>およびZ<sub>1</sub>はそれぞれ、式(II)の定義におけるA<sub>1</sub>、Q<sub>1</sub>、Q<sub>2</sub>、YおよびZと同じ定義を有し、または官能基修飾あるいは脱保護によって、A<sub>1</sub>、Q<sub>1</sub>、Q<sub>2</sub>、YおよびZに変換されうる基を表す。

[0093] 製造方法1-4

[0094] [化11]



[0095] 式中、A<sub>1</sub>、Q<sub>1</sub>、Q<sub>2</sub>、YおよびZは、式(II)において定義されたとおりであり、Aa<sub>1</sub>、Qa<sub>1</sub>、Qa<sub>2</sub>、Y<sub>1</sub>およびZ<sub>1</sub>はそれぞれ、式(II)の定義におけるA<sub>1</sub>、Q<sub>1</sub>、Q<sub>2</sub>、YおよびZと同じ定義を有し、または官能基修飾あるいは脱保護によって、A<sub>1</sub>、Q<sub>1</sub>、Q<sub>2</sub>、YおよびZに変換されうる基を表す。

[0096] 工程1(アミド化1)

製造方法1-1工程1のアミド化と同様の条件を適用することができる。

[0097] 工程2(ニトリル加水分解)

製造方法1-1工程3のニトリル加水分解と同様の条件を適用することができる。

[0098] 工程3(脱保護、官能基修飾)

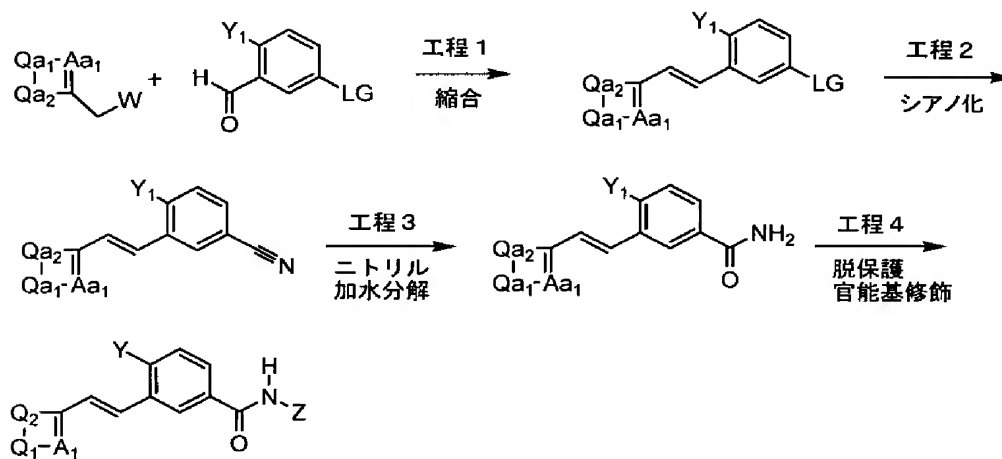
製造方法1-1工程4の脱保護、官能基修飾と同様の条件を適用することができる。

[0099] 製造方法2

式(II)においてLが $-\text{CH}=\text{CH}-$ で表される化合物は、例えば、製造方法2-1、2-2、2-3および2-4に示す方法によって製造することができる。

[0100] 製造方法2-1

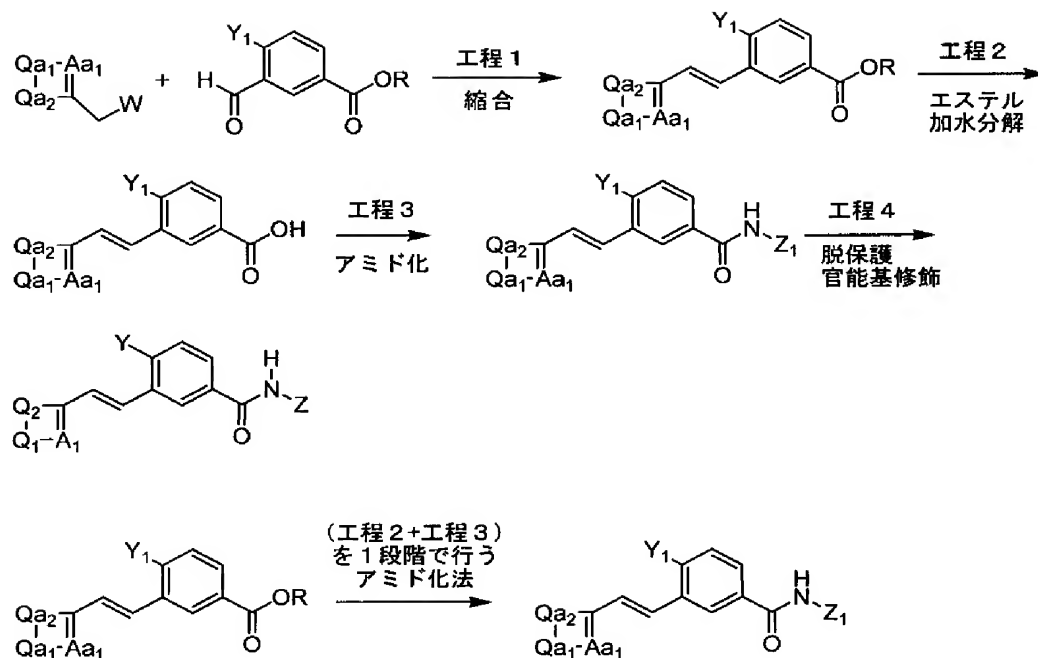
[0101] [化12]



[0102] 式中、 $\text{A}_1$ 、 $\text{Q}_1$ 、 $\text{Q}_2$ 、YおよびZは、式(II)において定義されたとおりであり、 $\text{Aa}_1$ 、 $\text{Qa}_1$ 、 $\text{Qa}_2$ 、 $\text{Y}_1$ および $\text{Z}_1$ はそれぞれ、式(II)の定義における $\text{A}_1$ 、 $\text{Q}_1$ 、 $\text{Q}_2$ 、YおよびZと同じ定義を有し、または官能基修飾あるいは脱保護によって、 $\text{A}_1$ 、 $\text{Q}_1$ 、 $\text{Q}_2$ 、YおよびZに変換されうる基を表す。LGはハロゲン、スルホネート等の当該反応に適用可能な脱離基を示す。WはO、O'-ジ-炭化水素-ホスホニウム基、またはトリアリールホスホニウム基を表す。Wがトリアリールホスホニウム基を表すときは、ホスホニウム部分のフェニル基の一部が高分子化されていてもよい。

[0103] 製造方法2-2

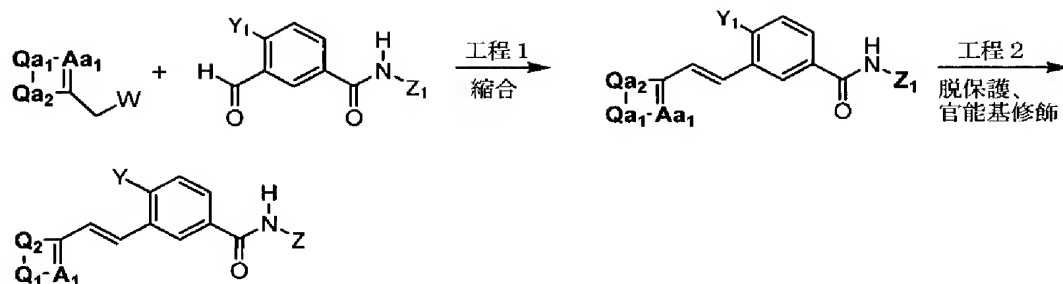
[0104] [化13]



[0105] 式中、 $A_1$ 、 $Q_1$ 、 $Q_2$ 、 $Y$ および $Z$ は、式(II)において定義されたとおりであり、 $Aa_1$ 、 $Qa_1$ 、 $Qa_2$ 、 $Y_1$ および $Z_1$ はそれぞれ、式(II)の定義における $A_1$ 、 $Q_1$ 、 $Q_2$ 、 $Y$ および $Z$ と同じ定義を有し、または官能基修飾あるいは脱保護によって、 $A_1$ 、 $Q_1$ 、 $Q_2$ 、 $Y$ および $Z$ に変換されうる基を表す。 $R$ はメチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、イソプロピル、tert-ブチル、などの $C_{1-6}$ アルキル基を表す。 $W$ はO、O'-ジ-炭化水素-ホスホニウム基、またはトリアリールホスホニウム基を表す。 $W$ がトリアリールホスホニウム基を表すときは、ホスホニウム部分のフェニル基の一部が高分子化されていてもよい。なお、工程3のアミド化においては、光学活性なアミン類を原料として用いることにより、光学活性な本発明化合物を得ることができる。

[0106] 製造方法2-3

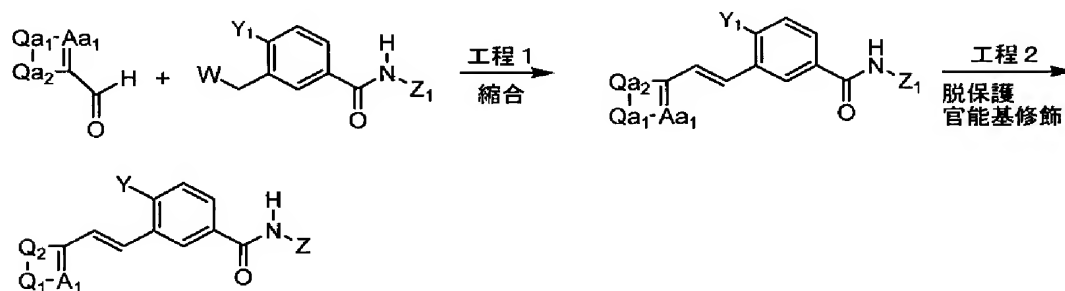
[0107] [化14]



[0108] 式中、A<sub>1</sub>、Q<sub>1</sub>、Q<sub>2</sub>、YおよびZは、式(II)において定義されたとおりであり、Aa<sub>1</sub>、Qa<sub>1</sub>、Qa<sub>2</sub>、Y<sub>1</sub>およびZ<sub>1</sub>はそれぞれ、式(II)の定義におけるA<sub>1</sub>、Q<sub>1</sub>、Q<sub>2</sub>、YおよびZと同じ定義を有し、または官能基修飾あるいは脱保護によって、A<sub>1</sub>、Q<sub>1</sub>、Q<sub>2</sub>、YおよびZに変換されうる基を表す。WはO、O'-ジ-炭化水素-ホスホノ基、またはトリアリールホスホニウム基を表す。Wがトリアリールホスホニウム基を表すときは、ホスホニウム部分のフェニル基の一部が高分子化されていてもよい。

[0109] 製造方法2-4

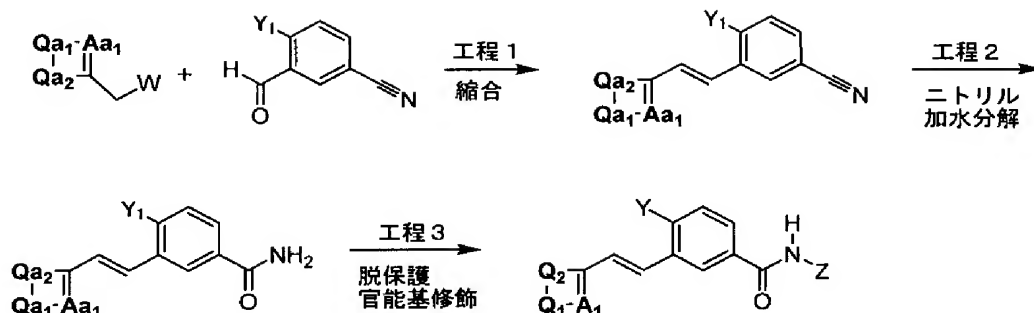
[0110] [化15]



[0111] 式中、A<sub>1</sub>、Q<sub>1</sub>、Q<sub>2</sub>、YおよびZは、式(II)において定義されたとおりであり、Aa<sub>1</sub>、Qa<sub>1</sub>、Qa<sub>2</sub>、Y<sub>1</sub>およびZ<sub>1</sub>はそれぞれ、式(II)の定義におけるA<sub>1</sub>、Q<sub>1</sub>、Q<sub>2</sub>、YおよびZと同じ定義を有し、または官能基修飾あるいは脱保護によって、A<sub>1</sub>、Q<sub>1</sub>、Q<sub>2</sub>、YおよびZに変換されうる基を表す。WはO、O'-ジ-炭化水素-ホスホノ基、またはトリアリールホスホニウム基を表す。Wがトリアリールホスホニウム基を表すときは、ホスホニウム部分のフェニル基の一部が高分子化されていてもよい。

[0112] 製造方法2-5

## [0113] [化16]



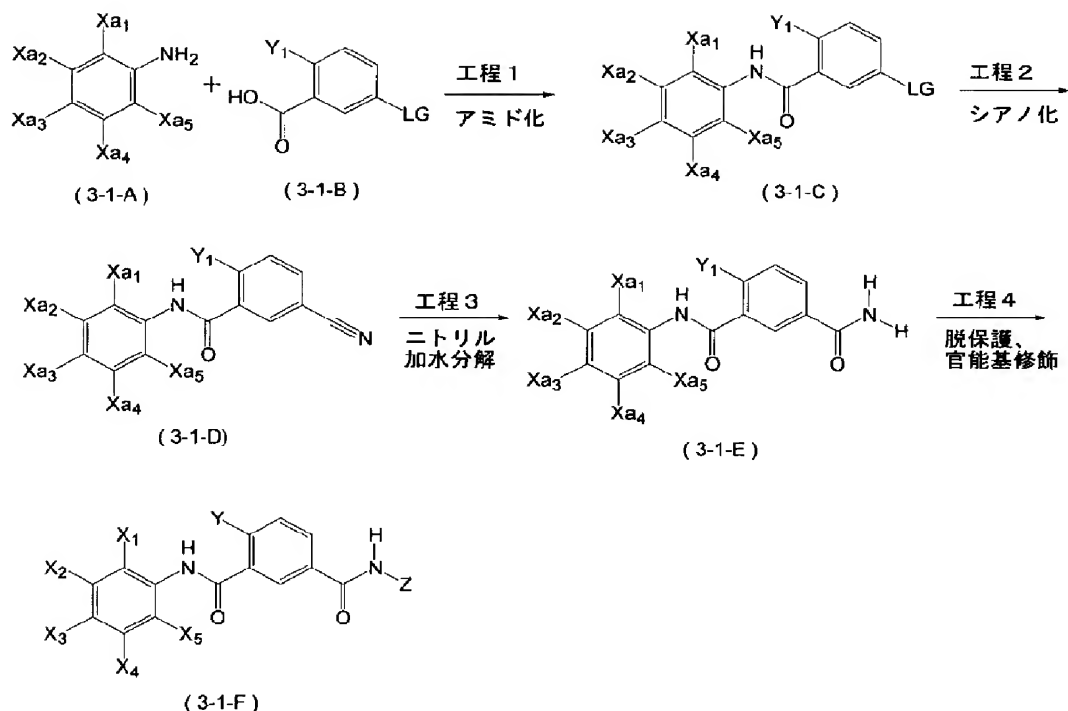
[0114] 式中、 $\text{A}_1$ 、 $\text{Q}_1$ 、 $\text{Q}_2$ 、 $\text{Y}$ および $\text{Z}$ は、式(II)において定義されたとおりであり、 $\text{Aa}_1$ 、 $\text{Qa}_1$ 、 $\text{Qa}_2$ 、 $\text{Y}_1$ および $\text{Z}_1$ はそれぞれ、式(II)の定義における $\text{A}_1$ 、 $\text{Q}_1$ 、 $\text{Q}_2$ 、 $\text{Y}$ および $\text{Z}$ と同じ定義を有し、または官能基修飾あるいは脱保護によって、 $\text{A}_1$ 、 $\text{Q}_1$ 、 $\text{Q}_2$ 、 $\text{Y}$ および $\text{Z}$ に変換されうる基を表す。 $\text{W}$ は $\text{O}$ 、 $\text{O}'$ -ジ-炭化水素-ホスホノ基、またはトリアルキルホスホニウム基を表す。 $\text{W}$ がトリアルキルホスホニウム基を表すときは、ホスホニウム部分のフェニル基の一部が高分子化されていてもよい。

[0115] 製造方法3

式(I)において $\text{L}$ が $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-$ で表される化合物は、例えば、製造方法3-1、3-2または3-3に示す方法によって製造することができる。

[0116] 製造方法3-1

[0117] [化17]



[0118] 式中、 $X_1, X_2, X_3, X_4, X_5, Y$  および  $Z$  は、式(I)において定義されたとおりであり、 $Xa_1, Xa_2, Xa_3, Xa_4, Xa_5, Y_1$  および  $Z_1$  はそれぞれ、式(I)の定義における  $X_1, X_2, X_3, X_4, X_5, Y$  および  $Z$  と同じ定義を有し、または官能基修飾あるいは脱保護によって、 $X_1, X_2, X_3, X_4, X_5, Y$  および  $Z$  に変換されうる基を表す。LGはハロゲン、スルホネート等の当該反応に適用可能な脱離基を示す。

[0119] 工程1(アミド化)

アニリン誘導体(3-1-A)と安息香酸誘導体(3-1-B)とを脱水縮合させることにより、アミド(3-1-C)を製造することができる。この反応は酸ハロゲン化剤または脱水縮合剤の存在下、活性エステル化剤の存在または非存在下、塩基の存在または非存在下、非プロトン性溶媒中、 $0^{\circ}C \sim 180^{\circ}C$ の反応条件で行われる。

[0120] 酸ハロゲン化剤としては例えば塩化オキサリル、塩化チオニル等を挙げることができる。脱水縮合剤としては例えば高分子に担持されたカルボジイミド化合物、(例えば、N-シクロヘキシルカルボジイミド-N'-プロピルオキシメチルポリスチレン(PS-カルボジイミド))、1, 3-ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)、2-エトキシ-1-エト

キシカルボニル-1, 2-ジヒドロキノリン (EEDQ)、ブロモートリス(ピロリジノ)-ホスホニウム=ヘキサフルオロホスファート(PyBrOP)、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド(EDC)、(ベンゾトリアゾールイルオキシ)トリピロリジノ-ホスホニウム ヘキサフルオロホスファート(PyBOP)などを挙げることができる。活性エステル化剤としては例えばN-ヒドロキシベンゾトリアゾール(HOBt)、炭酸ジ(N-スクシンイミジル)、カルボニルジイミダゾール等を挙げることができる。塩基としては例えばトリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]-7-ウンデセン(DBU)等を挙げることができる。非プロトン性溶媒としては例えばホルムアミドもしくはN, N-ジメチルホルムアミドなどのカルボン酸アミド、例えばジクロロメタン、四塩化炭素もしくはクロロベンゼンなどのハロゲン化炭化水素、例えばアセトンなどのケトン、例えばテトラヒドロフランもしくはジオキサンなどの環状エーテル、例えば酢酸エチルなどのエステル、または例えばアセトニトリルなどのニトリル、またはそれらの混合物を挙げることができる。

[0121] 工程2(シアノ化)

式中、LGはハロゲン原子、スルホネート等の当該反応に適用可能な脱離基を示す。ベンゼン環上に脱離基を持つ化合物のシアノ化は、例えばSynthetic Communication, 887-90, 24(6), (1994). 記載の方法を適宜適用して行うことができる。具体的には、化合物(3-1-C)を反応に不活性な溶媒中、例えばN, N-ジメチルホルムアミド中、触媒量のパラジウム錯体、例えばテトラキストリフェニルホスフィンパラジウムの存在下、金属シアニド、例えばシアン化亜鉛と作用させることにより、対応するシアノ化体(3-1-D)を得ることができる。

[0122] 工程3(ニトリル加水分解)

ニトリル基のアミドへの加水分解は、例えば過酸化水素と無機塩基を用いる方法(例えばOrg. Syn. Coll. vol. 2, 586-588(1943). やJ. Med. Chem. , 43, 873-882(2000). など)、無機塩基の存在下、脂肪族アルコールあるいはジメチルスルホキシド中で行う方法(例えば特開2000-86610や特開2001-39936など)、あるいは酸の存在下加水分解する方法(特開平6-239810など)などが挙げられ、これらに記載の方法を適宜適用して行うことができる。好ましくは、無機塩基例えば炭



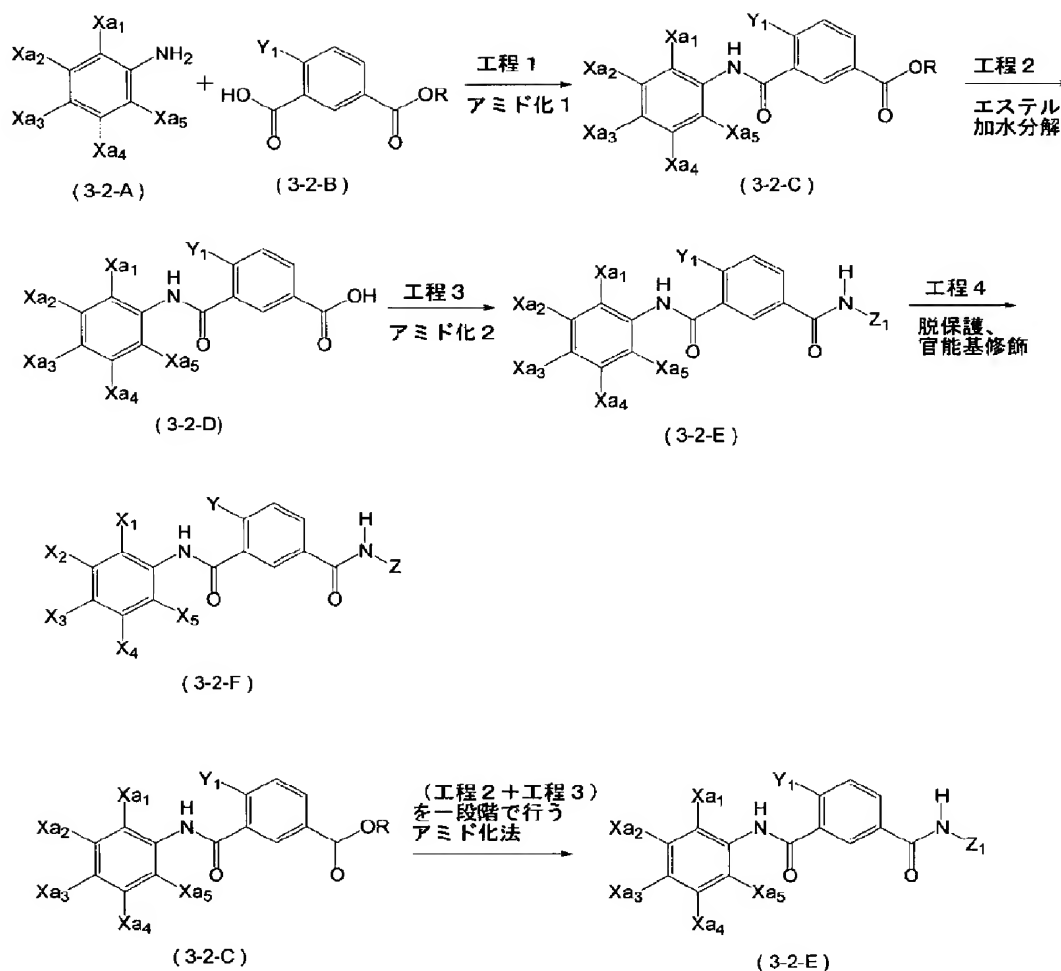
酸カリウム存在下過酸化水素水を用いてアミド(3-1-E)へと変換する方法である。反応溶媒はジメチルスルホキシドなどを用いることができる。反応時間は約10分から約30時間である。反応温度は約10℃から約100℃の温度範囲である。

[0123] 工程4(脱保護、官能基修飾)

アミド(3-1-E)が保護基を有する場合、および/または官能基修飾が可能な置換基(例えば、水酸基、アミノ基、ハロゲン、カルボキシル基、カルボニル基、ニトロ基、シアノ基、炭素-炭素不飽結合、など)を有する場合、この工程で脱保護反応および/または官能基修飾をおこなうことにより最終目的物である化合物(3-1-F)を製造することができる。当該反応は、種々の公知の方法を用いることができ、保護基の選択および脱着操作は、例えば、「Greene and Wuts, “Protective Groups in Organic Sythesis” (第2版, John Wiley & Sons 1991)」に記載の方法により実施した。官能基修飾反応としては、例えば「Smith and March, “March’s Advanced Organic Chemistry” (第5版, John Wiley & Sons 2001)」あるいは「Richard C. Larock, Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers, Inc. 1989)」に記載の方法により実施した。

[0124] 製造方法3-2

[0125] [化18]



[0126] 式中 $X_1$ 、 $X_2$ 、 $X_3$ 、 $X_4$ 、 $X_5$ 、 $Y$ および $Z$ は、式(I)において定義されたとおりであり、 $X_{a1}$ 、 $X_{a2}$ 、 $X_{a3}$ 、 $X_{a4}$ 、 $X_{a5}$ 、 $Y_1$ および $Z_1$ はそれぞれ、式(I)の定義における $X_1$ 、 $X_2$ 、 $X_3$ 、 $X_4$ 、 $X_5$ 、 $Y$ および $Z$ と同じ定義を有し、または官能基修飾あるいは脱保護によって、 $X_1$ 、 $X_2$ 、 $X_3$ 、 $X_4$ 、 $X_5$ 、 $Y$ および $Z$ に変換されうる基を表す。 $R$ はメチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、イソプロピル、tert-ブチル、などの $C_{1-6}$ アルキル基を表す。

[0127] 工程1(アミド化1)

製造方法3-1工程1のアミド化と同様の条件を適用することができる。

[0128] 工程2(エステル加水分解)

エステル基の加水分解は、水性、例えばアルコール系溶媒中、無機塩基の存在下

で加水分解する方法(例えば、Corey, E. J.; Szekely, I.; Shiner, C. S. *Tetrahedron Lett.* 3529, 1977)、あるいは酸の存在下加水分解する方法(例えば、Bryan, D. B.; Hall, R. F.; Holden, K. G. Fuffman, W. F.; Gleason, J. G. *J. Am. Chem. Soc.*, 1977, 99, 2353)などが挙げられ、これらに記載の方法を適宜適用して行うことができる。好ましくは、エタノールなどのアルコール溶媒中、水酸化カリウムあるいは水酸化ナトリウムなどの水溶液を用いて加水分解する方法である。反応時間は約10分から約30時間で、好ましくは約30分から約3時間である。反応温度0℃～溶媒沸点の温度範囲で、好ましくは約80℃～100℃である。

[0129] 工程3(アミド化2)

種々のアミン類、例えばアンモニア、ヒドラジン、モノ置換アミン、置換ヒドラジン類などと安息香酸誘導体(3-2-D)とを脱水縮合させることにより、アミド(3-2-E)を製造することができる。この反応は酸ハロゲン化剤または脱水縮合剤の存在下、活性エステル化剤の存在または非存在下、塩基の存在または非存在下、非プロトン性溶媒中、0℃～180℃の反応条件で行われる。また、光学活性なアミン類を原料として用いることにより、光学活性な本発明化合物を得ることができる。

[0130] 酸ハロゲン化剤としては例えば塩化オキサリル、塩化チオニル等を挙げることができる。脱水縮合剤としては例えば高分子に担持されたカルボジイミド化合物(例えば、N-シクロヘキシルカルボジイミド-N'-プロピルオキシメチルポリスチレン(PS-カルボジイミド))、1, 3-ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)、2-エトキシ-1-エトキシカルボニル-1, 2-ジヒドロキノリン(EEDQ)、プロモートリス(ピロリジノ)-ホスホニウムヘキサフルオロホスファート(PyBrOP)、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド(EDC)、(ベンゾトリアゾールイルオキシ)トリピロリジノ-ホスホニウムヘキサフルオロホスファート(PyBOP)などを挙げることができる。活性エステル化剤としては例えばN-ヒドロキシベンゾトリアゾール(HOBt)、炭酸ジ(N-スクシンイミジル)、カルボニルジイミダゾール等を挙げることができる。塩基としては例えばトリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]-7-ウンデセン(DBU)等を挙げることができる。非プロトン性溶媒としては例えばホルムアミドもしくはN, N-ジメチルホルムアミドなどのカルボン酸アミド、例えばジクロロメタ

ン、四塩化炭素もしくはクロロベンゼンなどのハロゲン化炭化水素、例えばアセトンなどのケトン、例えばテトラヒドロフランもしくはジオキサンなどの環状エーテル、例えば酢酸エチルなどのエステル、または例えばアセトニトリルなどのニトリル、またはそれらの混合物を挙げることができる。

[0131] (工程2+工程3)を一段階で行うアミド化法

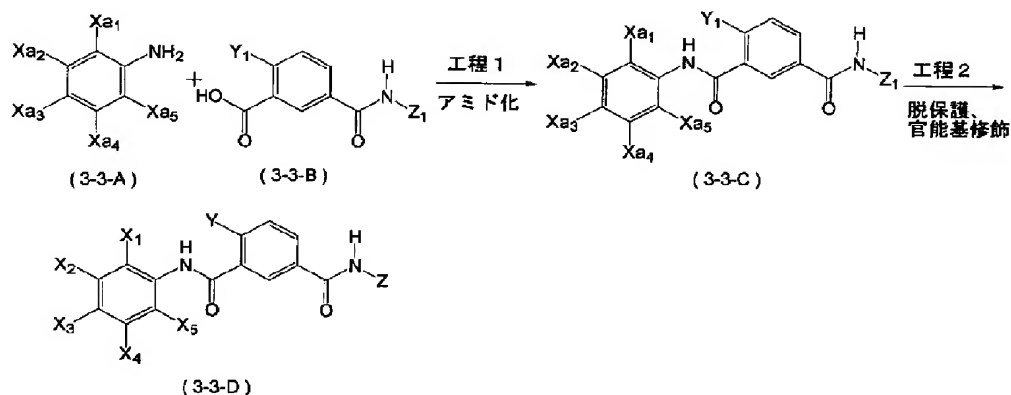
工程1で得られる安息香酸誘導体エステル誘導体(3-2-C)は、工程2のエステル加水分解を経ることなくアミド(3-2-E)に変換できる。すなわち、この反応は、安息香酸誘導体エステル誘導体にルイス酸等の活性化剤の共存下、あるいは非共存下、種々のアミン類、例えばアンモニア、脂肪族アミンと非プロトン性あるいはプロトン性溶媒中、0℃～180℃の反応条件で、常圧、あるいは加圧下で行われる。

[0132] 工程4(脱保護、官能基修飾)

製造方法3-1工程4の脱保護、官能基修飾と同様の条件を適用することができる。

[0133] 製造方法3-3

[0134] [化19]



[0135] 式中 $X_1$ 、 $X_2$ 、 $X_3$ 、 $X_4$ 、 $X_5$ 、 $Y$ および $Z$ は、式(I)において定義されたとおりであり、 $X_{a1}$ 、 $X_{a2}$ 、 $X_{a3}$ 、 $X_{a4}$ 、 $X_{a5}$ 、 $Y_1$ および $Z_1$ はそれぞれ、式(I)の定義における $X_1$ 、 $X_2$ 、 $X_3$ 、 $X_4$ 、 $X_5$ 、 $Y$ および $Z$ と同じ定義を有し、または官能基修飾あるいは脱保護によって、 $X_1$ 、 $X_2$ 、 $X_3$ 、 $X_4$ 、 $X_5$ 、 $Y$ および $Z$ に変換されうる基を表す。

[0136] 工程1(アミド化)

製造方法3-1工程1のアミド化と同様の条件を適用することができる。

[0137] 工程2(脱保護、官能基修飾)

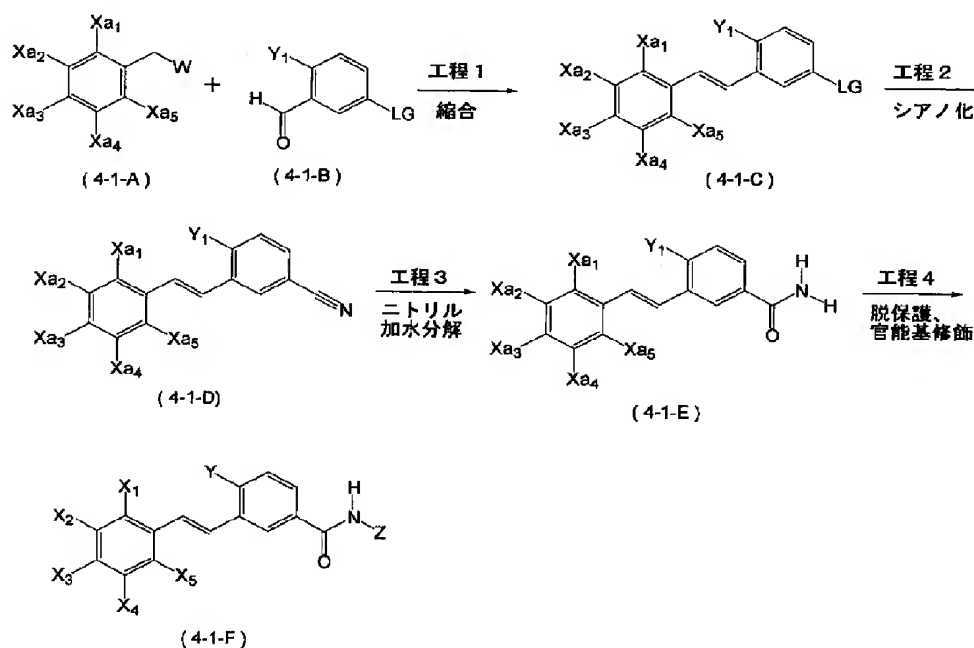
製造方法3-1工程4の脱保護、官能基修飾と同様の条件を適用することができる。

[0138] 製造方法4

式(I)においてLが $-\text{CH}=\text{CH}-$ で表される化合物は、例えば、製造方法4-1、4-2および4-3に示す方法によって製造することができる。

[0139] 製造方法4-1

[0140] [化20]



[0141] 式中 $\text{X}_1, \text{X}_2, \text{X}_3, \text{X}_4, \text{X}_5, \text{Y}$ および $\text{Z}$ は、式(I)において定義されたとおりであり、 $\text{Xa}_1, \text{Xa}_2, \text{Xa}_3, \text{Xa}_4, \text{Xa}_5, \text{Y}_1$ および $\text{Z}_1$ はそれぞれ、式(I)の定義における $\text{X}_1, \text{X}_2, \text{X}_3, \text{X}_4, \text{X}_5, \text{Y}$ および $\text{Z}$ と同じ定義を有し、または官能基修飾あるいは脱保護によって、 $\text{X}_1, \text{X}_2, \text{X}_3, \text{X}_4, \text{X}_5, \text{Y}$ および $\text{Z}$ に変換されうる基を表す。 $\text{LG}$ はハロゲン、スルホネート等の当該反応に適用可能な脱離基を示す。 $\text{W}$ は $\text{O}$ 、 $\text{O}'$ -ジ-炭化水素-ホスホノ基、またはトリアルキルホスホニウム基を表す。 $\text{W}$ がトリアルキルホスホニウム基を表すときは、ホスホニウム部分のフェニル基の一部が高分子化されていてもよい。

[0142] 工程1(縮合)

リン化合物(4-1-A)とアルデヒド(4-1-B)を脱水縮合させることにより、目的とす

るスチルベン誘導体(4-1-C)を製造することができる。この反応は、塩基存在下、溶媒中で-78℃〜溶媒沸点の反応温度で行われる。塩基としては、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、水素化カルシウム等の無機塩基、あるいはピリジン、トリエチルアミン、あるいはN, N-ジイソプロピルエチルアミン、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムヘキサメチルジシラジド、n-ブチルリチウム、ナトリウムアミド等の有機塩基が挙げられ、好ましくは水素化ナトリウム、リチウムイソプロピルアミド、またはリチウムヘキサメチルジシラジドを挙げることができる。溶媒としては、非反応性の溶媒が挙げられるが、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジオキサン、メタノール、エタノール、トルエン、n-ヘキサン、ジメチルホルムアミド、などが挙げられテトラヒドロフラン、ジエチルエーテルが好ましい。

[0143] 工程2(シアノ化)

製造方法3-1工程2のシアノ化と同様の条件を適用することができる。

[0144] 工程3(ニトリル加水分解)

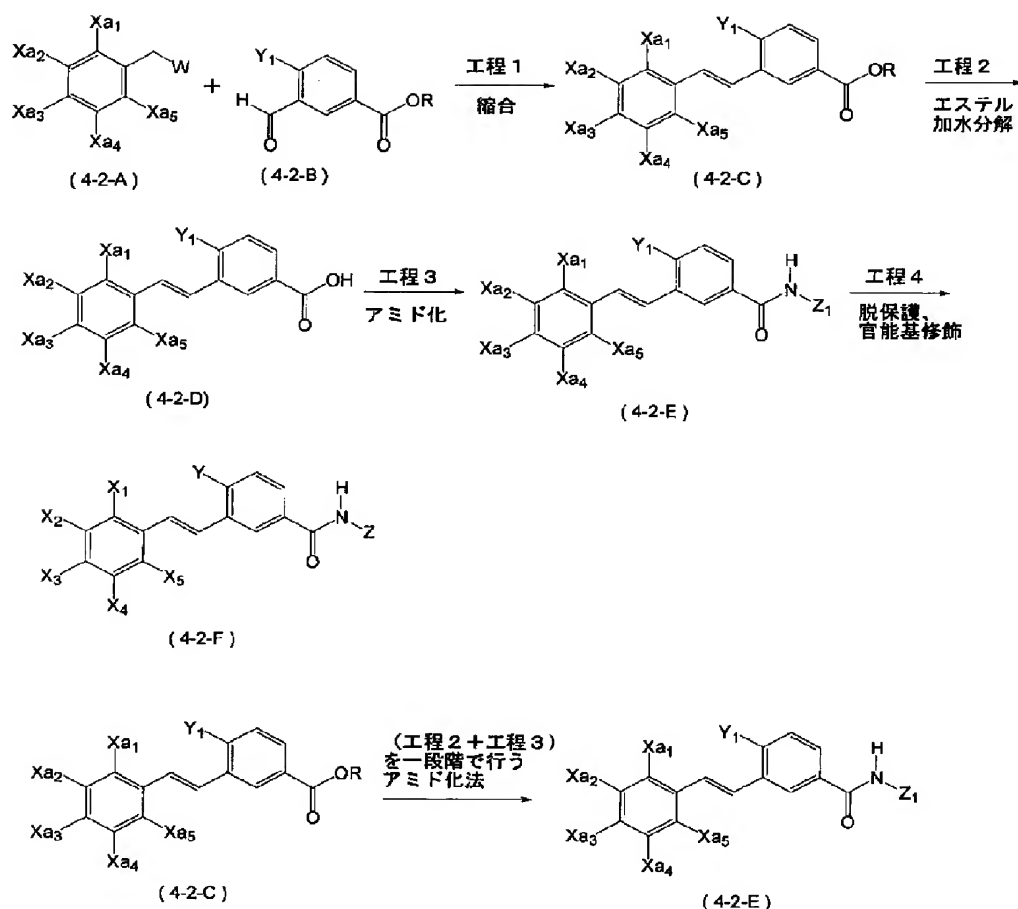
製造方法3-1工程3のニトリル加水分解と同様の条件を適用することができる。

[0145] 工程4(脱保護、官能基修飾)

製造方法3-1工程4の脱保護、官能基修飾と同様の条件を適用することができる。

[0146] 製造方法4-2

[0147] [化21]



[0148] 式中 $X_1$ 、 $X_2$ 、 $X_3$ 、 $X_4$ 、 $X_5$ 、 $Y$ および $Z$ は、式(I)において定義されたとおりであり、 $Xa_1$ 、 $Xa_2$ 、 $Xa_3$ 、 $Xa_4$ 、 $Xa_5$ 、 $Y_1$ および $Z_1$ はそれぞれ、式(I)の定義における $X_1$ 、 $X_2$ 、 $X_3$ 、 $X_4$ 、 $X_5$ 、 $Y$ および $Z$ と同じ定義を有し、または官能基修飾あるいは脱保護によって、 $X_1$ 、 $X_2$ 、 $X_3$ 、 $X_4$ 、 $X_5$ 、 $Y$ および $Z$ に変換されうる基を表す。 $R$ はメチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、イソプロピル、tert-ブチル、などの $C_{1-6}$ アルキル基を表す。 $W$ は $O$ 、 $O'$ -ジ炭化水素-ホスホノ基、またはトリアルキルホスホニウム基を表す。 $W$ がトリアルキルホスホニウム基を表すときは、ホスホニウム部分のフェニル基の一部が高分子化されていてもよい。

[0149] 工程1(縮合)

製造方法4-1工程1の縮合と同様の条件を適用することができる。

## [0150] 工程2(エステル加水分解)

製造方法3-2工程2のエステル加水分解と同様の条件を適用することができる。

## [0151] 工程3(アミド化)

製造方法3-2工程3のアミド化2と同様の条件を適用することができる。なお、光学活性なアミン類を原料として用いることにより、光学活性な本発明化合物を得ることができる。

## [0152] (工程2+工程3)を一段階で行うアミド化法

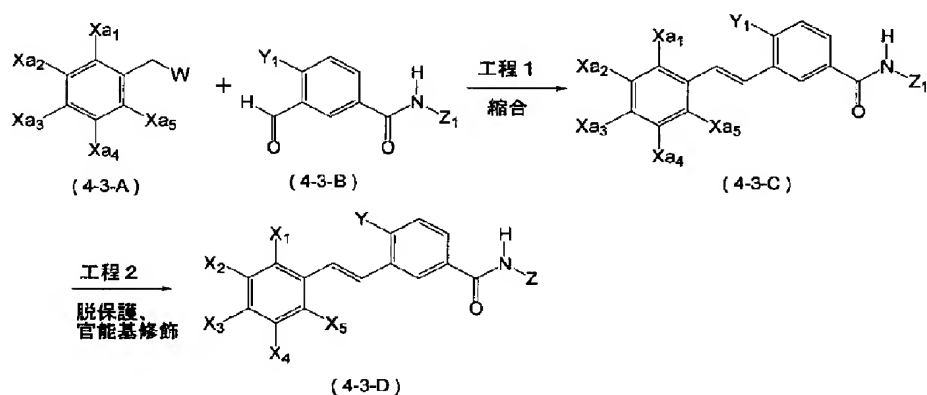
工程1で得られる安息香酸誘導体エステル誘導体は工程2エステル加水分解を経ることなくアミドに変換できる。すなわち、この反応は、安息香酸誘導体エステル誘導体にルイス酸等の活性化剤の共存下、あるいは非共存下、種々のアミン類、例えばアンモニア、脂肪族アミンと非プロトン性あるいはプロトン性溶媒中、0℃～180℃の反応条件で、常圧、あるいは加圧下で行われる。

## [0153] 工程4(脱保護、官能基修飾)

製造方法3-1工程4の脱保護、官能基修飾と同様の条件を適用することができる。

製造方法4-3

## [0154] [化22]



[0155] 式中 $X_1$ 、 $X_2$ 、 $X_3$ 、 $X_4$ 、 $X_5$ 、 $Y$ および $Z$ は、式(I)において定義されたとおりであり、 $X_{a1}$ 、 $X_{a2}$ 、 $X_{a3}$ 、 $X_{a4}$ 、 $X_{a5}$ 、 $Y_1$ および $Z_1$ はそれぞれ、式(I)の定義における $X_1$ 、 $X_2$ 、 $X_3$ 、 $X_4$ 、 $X_5$ 、 $Y$ および $Z$ と同じ定義を有し、または官能基修飾あるいは脱保護によって、 $X_1$ 、 $X_2$ 、 $X_3$ 、 $X_4$ 、 $X_5$ 、 $Y$ および $Z$ に変換されうる基を表す。 $W$ はO、O'-ジ-炭化水素-ホ



スホノ基、またはトリアリールホスホニウム基を表す。Wがトリアリールホスホニウム基を表すときは、ホスホニウム部分のフェニル基の一部が高分子化されていてもよい。

[0156] 工程1(縮合)

製造方法4-1工程1の縮合と同様の条件を適用することができる。

[0157] 工程2(脱保護、官能基修飾)

製造方法3-1工程4の脱保護、官能基修飾と同様の条件を適用することができる。

[0158] 原料化合物の合成

本発明化合物の原料化合物の一部は新規化合物であり、これらの化合物は公知の原料化合物と同様にして、あるいは当業者に公知の方法を用いて容易に合成できる。

[0159] なお、製造方法1-2、2-2、3-2および4-2などにおけるアミド化工程で、原料として用いることができるアミンの例としては、2, 4-ジヒドロキシブチルアミン、2, 3, 4-トリヒドロキシブチルアミン、2, 3-ジヒドロキシプロピルアミン、2-ヒドロキシ-1-メチルエチルアミン、1-メトキシメチルプロピルアミンから選択されるアミンの光学活性体、ならびにセリン、ホモセリン、スレオニン、チロシン、リジン、グルタミン酸、およびアスパラギン酸などのアミノ酸が挙げられる。アミド化工程にアミノ酸を用いる場合、アミノ酸のカルボキシル基および／またはアミノ酸残基に含まれる官能基は保護基により保護されていてもよく、アミド化により得られる化合物をさらに脱保護および／または官能基修飾(例えば、カルボキシル基のアミド化など)に付してもよい。これらの化学変換は、当該技術分野の当業者に周知の方法、または以下に説明する実施例に従って実施することができる。

[0160] 以上、本発明に係る式(I)および式(II)の化合物の製造方法の一例を示したが、上述の反応工程に示した目的化合物の単離・精製は、抽出、濃縮、留去、結晶化、濾過、再結晶、各種クロマトグラフィーなどの通常の化学操作を適用して行うことができる。

[0161] 本発明の化合物およびその医薬的に許容し得る塩には、式(I)および式(II)で表される化合物の全ての立体異性体(例えば、エナンチオマー、ジアステレオマー(シス及びトランス幾何異性体を含む。))、前記異性体のラセミ体、およびその他の混合物

が含まれる。例えば、本発明の化合物は、式(I)および式(II)のZは1以上の不斉点を有していてもよく、本発明には、そのような化合物のラセミ混合物、ジアステレオマー混合物、およびエナンチオマーが含まれる。

[0162] また本発明の化合物およびその医薬的に許容し得る塩には、いくつかの互変異性形態、例えばエノール及びイミン形態、ケト及びエナミン形態、並びにそれらの混合物で存在することができる。互変異性体は、溶液中で、互変異性セットの混合物として存在する。固体の形態では、通常、一方の互変異性体が優勢である。一方の互変異性体を記載することがあるが、本発明には、本発明の化合物の全ての互変異性体が含まれる。

[0163] 本発明に係る化合物がフリー体として得られる場合、当該化合物が形成していてもよい塩またはそれらの水和物もしくは溶媒和物の状態に、常法に従って変換することができる。

[0164] また、本発明に係る化合物が、当該化合物の塩、水和物、または溶媒和物として得られる場合、化合物のフリー体に常法に従って変換することができる。

[0165] 本発明に係る化合物またはその医薬的に許容し得る塩は、優れた血管新生阻害作用を有し、体内における安定性および水に対する溶解性に優れ、増殖性疾患の予防剤または治療剤(特に治療剤)として有用である。また、本発明に係る化合物またはその医薬的に許容し得る塩は、乳癌、結腸直腸癌、卵巣癌、肺癌、膵臓癌、肝臓癌、子宮癌、脳癌、前立腺癌、急性白血病、および胃癌のような種々の癌などの疾患の予防剤または治療剤(特に治療剤)として有用である。さらに本発明の化合物は、固形癌の浸潤・転移の予防剤または治療剤(特に治療剤)として有用である。さらに本発明の化合物は、血管新生と関連するその他の疾患、例えばアルツハイマー病およびHIV感染症の予防剤または治療剤としても有効である。

[0166] これらの方法は、開示した本発明の化合物またはその医薬的に許容し得る塩を含む医薬組成物の医薬的に有効な量を、このような治療を必要とするかまたはこのような疾患または状態にかかった患者に投与する工程を包含する。

[0167] 本発明の医薬組成物を、血管新生阻害剤、増殖性疾患の治療剤又は予防剤として使用する場合、その投与方法は、経口的、直腸的、非経口的(静脈内的、筋肉内

的、皮下的)、槽内的、腔内的、腹腔内的、膀胱内的、局所的(点滴、散剤、軟膏、ゲルまたはクリーム)投与および吸入(口腔内または鼻スプレー)などが挙げられる。その投与形態としては、例えば錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、丸剤、水性および非水性の経口用溶液および懸濁液、および個々の投与量に小分けするのに適応した容器に充填した非経口用溶液が挙げられる。また投与形態は、皮下移植のような調節された放出处方物を包含する種々の投与方法に適応させることもできる。

[0168] 上記の製剤は、賦形剤、滑沢剤(コーティング剤)、結合剤、崩壊剤、安定剤、矯味矯臭剤、希釈剤などの添加剤を用いて周知の方法で製造される。

[0169] 例えば、賦形剤としては、デンプン、バレイショデンプン、トウモロコシデンプン等のデンプン、乳糖、結晶セルロース、リン酸水素カルシウム等を挙げることができる。

[0170] コーティング剤としては、例えば、エチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、セラック、タルク、カルナウバロウ、パラフィン等を挙げることができる。

[0171] 結合剤としては、例えばポリビニルピロリドン、マクロゴール及び前記賦形剤と同様の化合物を挙げることができる。

[0172] 崩壊剤としては、例えば前記賦形剤と同様の化合物及びクロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、架橋ポリビニルピロリドンのような化学修飾されたデンプン・セルロース類を挙げることができる。

[0173] 安定剤としては、例えばメチルパラベン、プロピルパラベンのようなパラオキシ安息香酸エステル類;クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェニルエチルアルコールのようなアルコール類;塩化ベンザルコニウム;フェノール、クレゾールのようなフェエノール類;チメロサル;デヒドロ酢酸;及びソルビン酸を挙げることができる。

[0174] 矯味矯臭剤としては、例えば通常使用される、甘味料、酸味料、香料等を挙げることができる。

[0175] また、液剤を製造するための溶媒としては、エタノール、フェノール、クロロクレゾール、精製水、蒸留水等を使用することができる。

[0176] 界面活性剤又は乳化剤としては、例えば、ポリソルベート80、ステアリン酸ポリオキシシル40、ラウロマクロゴール等を挙げることができる。

[0177] 本発明の医薬組成物を、血管新生阻害剤、あるいは増殖性疾患の治療剤若しくは予防剤として使用する場合、本発明の化合物又はその医薬的に許容されうる塩の使用量は、症状、年齢、体重、相対的健康状態、他の投薬の存在、投与方法等により異なる。例えば、患者(温血動物、特に人間)に対して、一般に有効な量は、有効成分(式(I)または式(II)で表される本発明の化合物)として、経口剤の場合、一日につき体重1kg当たり好ましくは0.1〜1000mg、さらに好ましくは体重1kg当たり1〜300mgであり、一日当たりの使用量は、普通の体重の成人患者に対しては、好ましくは10〜800mgの範囲にある。非経口剤の場合、一日につき体重1kg当たり好ましくは0.1〜1000mg、さらに好ましくは体重1kg当たり10〜800mgである。これを1日1回又は数回に分けて、症状に応じて投与することが望ましい

#### 発明の効果

[0178] 本発明により、既存のNF- $\kappa$ B阻害効果およびKDRのチロシンキナーゼ活性阻害などとは異なる作用機序による、高い血管新生阻害活性を有するベンズアミド化合物が提供される。また本発明により、病的血管新生を伴う疾患、例えば癌、癌転移に有効な治療および予防薬に有用な化合物、その製造方法、その製造に有用な中間体化合物、更にはこれらの化合物を含む医薬組成物が提供される。

#### 図面の簡単な説明

[0179] [図1]本発明の化合物1-1-1を600mg/kgをマウスに投与した際の腫瘍体積変化(A)、および体重変化率(B)を示す、抗腫瘍試験結果の一例である。

[図2]本発明の化合物2-1-1を600mg/kgをマウスに投与した際の腫瘍体積変化(A)、および体重変化率(B)を示す、抗腫瘍試験結果の一例である。

#### 実施例

[0180] 以下、本発明を実施例によりさらに詳しく説明するが、本発明はこれら実施例に限定されるものではない。

[0181] なお、NMR解析はJEOL社製JNM-EX270(270MHz)あるいは同社製JNM-GSX400(400MHz)を用いて行ない、NMRデータは、ppm(parts per million)( $\delta$ )で示し、サンプル溶媒からのデューテリウムロック信号を参照した。質量スペクトルデータは、JEOL社製JMS-DX303あるいは同社製JMS-SX/SX102Aを用いて

得た。また高速液体クロマトグラフィーを備えた質量スペクトルデータは、Waters社製996-600E勾配高速液体クロマトグラフィー付きマイクロマス(micromass社製ZMD)あるいはAgilent Technologies社製Agilent 1100勾配高速液体クロマトグラフィー付きマイクロマス(Finnigan社製Navigator)を用いて得た。高速液体クロマトグラフィーの条件は、下記のいずれかを用いた。

[0182] 高速液体クロマトグラフィーの条件1

装置:Waters社製996-600E;

カラム:Combi ODS (ODS, 5  $\mu$  m, 4. 6mmI. D. x50mm, 和光純薬工業社製)、COSMOSIL (ODS, 5  $\mu$  m, 4. 6mmI. D. x50mm, ナカライテスク社製)、あるいはInertsil C18 (ODS, 5  $\mu$  m, 4. 6mmI. D. x50mm, GLサイエンス社製);

移動相:0. 05%トリフルオロ酢酸を含有する水(A)及び0. 05%トリフルオロ酢酸を含有するアセトニトリル(B);

溶出法:10%Bから95%B(3. 5分)、95%Bから10%B(1分)、10%Bで保持(0. 5分)のステップワイズな溶媒勾配溶出;

流速:4. 0mL/分。

[0183] 高速液体クロマトグラフィーの条件2

装置:Waters社製996-600E;

カラム:Combi ODS (ODS, 5  $\mu$  m, 4. 6mmI. D. x50mm, 和光純薬工業社製)、COSMOSIL (ODS, 5  $\mu$  m, 4. 6mmI. D. x50mm, ナカライテスク社製)、あるいはInertsil C18 (ODS, 5  $\mu$  m, 4. 6mmI. D. x50mm, GLサイエンス社製));

移動相:0. 05%トリフルオロ酢酸を含有する水(A)及び0. 05%トリフルオロ酢酸を含有するアセトニトリル(B);

溶出法:30%Bから35%B(0. 2分)、35%Bから98%B(3. 3分)、98%Bから30%B(1分)、30%Bで保持(0. 5分)のステップワイズな溶媒勾配溶出;

流速:4. 0mL/分。

[0184] 高速液体クロマトグラフィーの条件3

装置:Agilent Technologies社製Agilent 1100;

カラム:Combi ODS (ODS, 5  $\mu$  m, 4. 6mmI. D. x50mm, 和光純薬工業社製

)、COSMOSIL (ODS, 5  $\mu$  m, 4. 6mmI. D. x50mm, ナカライテスク社製)、あるいはInertsil C18 (ODS, 5  $\mu$  m, 4. 6mmI. D. x50mm, GLサイエンス社製) ;

移動相:0. 05%トリフルオロ酢酸を含有する水(A)及び0. 05%トリフルオロ酢酸を含有するアセトニトリル(B) ;

溶出法:10%Bから95%B(3. 5分)、95%Bで保持(1分)、95%Bから10%B(0. 5分)のステップワイズな溶媒勾配溶出 ;

流速:2. 0mL / 分。

[0185] 高速液体クロマトグラフィーの条件4

装置:Agilent Technologies社製Agilent 1100 ;

カラム:Combi ODS (ODS, 5  $\mu$  m, 4. 6mmI. D. x50mm, 和光純薬工業社製)、COSMOSIL (ODS, 5  $\mu$  m, 4. 6mmI. D. x50mm, ナカライテスク社製)、あるいはInertsil C18 (ODS, 5  $\mu$  m, 4. 6mmI. D. x50mm, GLサイエンス社製) ;

移動相:0. 05%トリフルオロ酢酸を含有する水(A)及び0. 05%トリフルオロ酢酸を含有するアセトニトリル(B) ;

溶出法:10%Bから30%B(0. 5分)、30%Bから98%B(3. 5分)、98%Bで保持(1分)、98%Bから10%B(1分)のステップワイズな溶媒勾配溶出 ;

流速:2. 0mL / 分。

[0186] 高速液体クロマトグラフィーの条件5

装置:Waters社製996-600E ;

カラム:Combi ODS (ODS, 5  $\mu$  m, 4. 6mmI. D. x50mm, 和光純薬工業社製)、COSMOSIL (ODS, 5  $\mu$  m, 4. 6mmI. D. x50mm, ナカライテスク社製)、あるいはInertsil C18 (ODS, 5  $\mu$  m, 4. 6mmI. D. x50mm, GLサイエンス社製) ;

移動相:0. 05%トリフルオロ酢酸を含有する水(A)及び0. 05%トリフルオロ酢酸を含有するアセトニトリル(B) ;

溶出法:1%Bから95%B(3. 5分)、95%Bから1%B(1分)、1%Bで保持(0. 5分)のステップワイズな溶媒勾配溶出 ;

流速:4. 0mL / 分。

[0187] Waters社製996-600E勾配高速液体クロマトグラフィーを備えたマイクロマス(mi

cromass社製ZMD)による化合物の精製は以下の条件で、質量分析計からの信号検知で行った。

[0188] カラム:Combi ODS (ODS, 5  $\mu$  m, 28mmI. D. x50mm, 和光純薬工業社製)

;

移動相:0.05%トリフルオロ酢酸を含有する水(A)及び0.05%トリフルオロ酢酸を含有するアセトニトリル(B);

溶出法:10%Bで保持(0.5分)、10%Bから95%B(7.5分)、95%Bで保持(0.5分)、95%Bから10%B(1.5分)のステップワイズな溶媒勾配溶出;

流速:35mL/分。

[0189] 市販の試薬は更に精製することなく用いた。室温とは20ー25℃程度の範囲をいう。全ての非水性反応は窒素あるいはアルゴン雰囲気下で実施した。減圧下での濃縮あるいは溶媒留去とは、ロータリーエバポレータを用いたことを意味する。

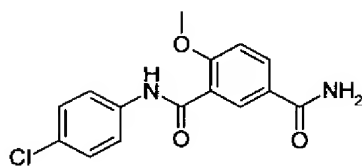
[0190] 化合物の調製において、必要に応じ保護基により官能基を保護し、標的分子を調製した後、前記保護基は除去した。保護基の選択および脱着操作は、例えば、[Greene and Wuts, "Protective Groups in Organic Sythesis" (第2版, John Wiley & Sons 1991)]に記載の方法により実施した。

[0191] また、実施例において生成物中のアミノ基の存在を確認するために行ったKaiserテストは、J. M. Stewart、J. D. Young著、Solid Phase Peptide Synthesis、第2版、第105頁(Pierce Chemical Company、1984年)の記載の手順に従って行った。

[0192] [実施例1-1-1]

3-N-(4-クロロフェニル)-4-メキシイソフタラミド(化合物1-1-1)の製造

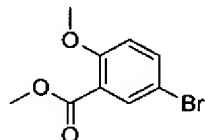
[0193] [化23]



[0194] 工程A

5-ブロモ-2-メキシ安息香酸メチルの調製(CAS登録番号:7120-41-4)

[0195] [化24]



[0196] 5-ブロモ-2-ヒドロキシ安息香酸25gと炭酸カリウム40gをアセトン300mLに懸濁させた。この懸濁液に硫酸ジメチル28mLを加え、加熱還流下19時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、不溶物をろ別、酢酸エチルで洗浄した。ろ液および洗液をあわせ、アセトンおよび酢酸エチルを減圧下留去し、得られた残留物を酢酸エチル300mLに溶解した。この溶液に300mLの水を加え、有機層を分離した後、水層は酢酸エチル200mLで抽出した。各有機層をあわせた後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。無水硫酸ナトリウムはろ別後、酢酸エチルで洗浄した。ろ液及び洗液をあわせ、酢酸エチルを減圧下留去し、5-ブロモ-2-メキシ安息香酸メチル30gを得た。

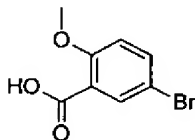
[0197]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3. 89 (3H, s), 6. 87 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7. 55 (1H, dd,  $J=8.8\text{Hz}$ , 2. 9Hz), 7. 90 (1H, d,  $J=2.9\text{Hz}$ )。

[0198] ESI(LC/MSポジティブモード)  $m/z$  245、247 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ); 保持時間 3. 18分 (高速液体クロマトグラフィーの条件1)。

[0199] 工程B

5-ブロモ-2-メキシ安息香酸の調製(CAS登録番号:2476-35-9)

[0200] [化25]



[0201] 工程Aで得られた5-ブロモ-2-メキシ安息香酸メチル14. 7gをメタノール100m



Lに溶解した。この溶液に20%水酸化カリウム水溶液を40mL加え、80℃で2時間攪拌した。反応溶液を0℃に冷却した後、濃塩酸11mLを用いpHを約3に調整した。析出物はろ別、水で洗浄後、五酸化二リン上減圧下乾燥し、5-ブロモ-2-メキシ安息香酸10.9g(85%)を得た。

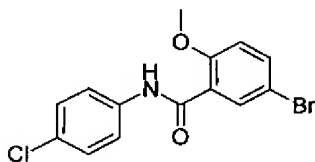
[0202]  $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  3.81(3H, s), 7.11(1H, d,  $J=9.0\text{Hz}$ ), 7.67(1H, dd,  $J=9.0\text{Hz}$ , 2.6Hz), 7.72(1H, d,  $J=2.6\text{Hz}$ ), 12.94(1H, bs)。

[0203] ESI(LC/MSポジティブモード) $m/z$  231、233( $M+H^+$ );保持時間 2.66分(高速液体クロマトグラフィーの条件1)。

[0204] 工程C

5-ブロモ-N-(4-クロロフェニル)-2-メキシベンズアミドの調製

[0205] [化26]



[0206] 工程Bで得られた5-ブロモ-2-メキシ安息香酸20gとN, N-ジメチルホルムアミド0.34mLをジクロロメタン380mLに溶解し、0℃に冷却した。この溶液に塩化オキサリル11.3mLを少しずつ加え、0℃で30分攪拌した後室温で3時間攪拌した。反応液を減圧下留去し乾燥することにより得られた淡黄色固体を、4-クロロアニリン11.1gとN, N-ジイソプロピルエチルアミン45mLをジクロロメタン380mLに溶解した溶液に、ジクロロメタン120mLを用い加えた。室温で2時間半攪拌後、水300mLを加え有機層を分離し、水層をジクロロメタン100mLで2回抽出した。各有機層をあわせた後、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液200mLで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。無水硫酸ナトリウムはろ別後、ジクロロメタンで洗浄した。ろ液及び洗液をあわせ、ジクロロメタンを減圧下留去し、得られた残留物をメタノールで洗浄した。得られた固体は、減圧下乾燥し、5-ブロモ-N-(4-クロロフェニル)-2-メキシベンズアミド23.6g(80%)を得た。

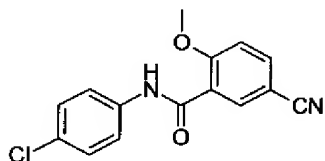
[0207]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4. 06 (3H, s), 6. 93 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7. 33 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7. 59 (1H, dd,  $J=8.8\text{Hz}$ , 2. 9Hz), 7. 61 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8. 39 (1H, d,  $J=2.9\text{Hz}$ ), 9. 70 (1H, bs)。

[0208] ESI (LC/MS ポジティブモード)  $m/z$  340、342 ( $M+H^+$ ); 保持時間 3. 49分 (高速液体クロマトグラフィーの条件2)。

[0209] 工程D

5-シアノ-N-(4-クロロフェニル)-2-メトキシベンズアミドの調製

[0210] [化27]



[0211] 工程Cで得られた5-ブロモ-N-(4-クロロフェニル)-2-メトキシベンズアミド9. 0gとシアン化亜鉛7. 8gをN, N-ジメチルホルムアミド100mLに溶解した。N, N-ジメチルホルムアミドを減圧下脱気した後、反応容器中を窒素で置換した。テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム2. 3gを加えた後、再びN, N-ジメチルホルムアミドを減圧下脱気し、反応容器中をアルゴンで置換した。この溶液を100℃で2時間半撹拌した後、溶媒を減圧下留去し、得られた残留物を酢酸エチルに溶解した。不溶物はろ過により除去し、酢酸エチルで洗浄した。ろ液及び洗液をあわせ、水100mLを加えた後、有機層を分離した。水層は酢酸エチルで2回抽出した。各有機層をあわせた後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。無水硫酸ナトリウムはろ別後、酢酸エチルで洗浄した。ろ液及び洗液をあわせ、酢酸エチルを減圧下留去し、得られた残留物をメタノールで洗浄した。得られた固体は、減圧下乾燥し、5-シアノ-N-(4-クロロフェニル)-2-メトキシベンズアミド4. 9g (64%)を得た。

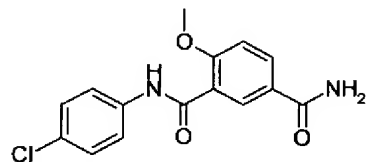
[0212]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4. 15 (3H, s), 7. 14 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7. 34 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7. 60 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7. 79 (1H, dd,  $J=8.8\text{Hz}$ , 2. 4Hz), 8. 58 (1H, d,  $J=2.4\text{Hz}$ ), 9. 53 (1H, bs)。

[0213] ESI(LC/MSポジティブモード) $m/z$  287, 289( $M+H^+$ );保持時間 3.54分  
(高速液体クロマトグラフィーの条件1)。

[0214] 工程E

3-N-(4-クロロフェニル)-4-メキシイソフタラミド(化合物1-1-1)の調製

[0215] [化28]



[0216] 工程Dで得られた5-シアノ-N-(4-クロロフェニル)-2-メキシベンズアミド9.8gをジメチルスルホキシド80mLに溶解し、水浴中で冷却した。30%過酸化水素水溶液17.4mLと炭酸カリウム9.5gから調製した溶液を、この溶液に滴下した。1時間攪拌後、冷水800mL中に注いだ。生じた析出物はろ別、冷水で洗浄後、五酸化二りん上減圧下乾燥し、3-N-(4-クロロフェニル)-4-メキシイソフタラミド10.3g(99%)を得た。

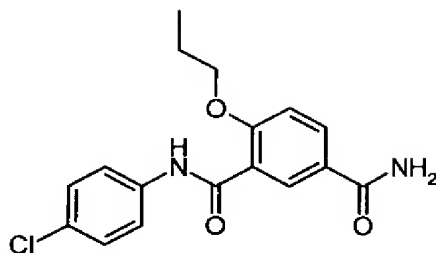
[0217]  $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  3.92(3H, s), 7.24(1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.29(1H, bs), 7.40(2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.76(2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.97(1H, bs), 8.03(1H, dd,  $J=8.8\text{Hz}$ , 2.2Hz), 8.12(1H, d,  $J=2.2\text{Hz}$ ), 10.31(1H, s)。

[0218] ESI(LC/MSポジティブモード) $m/z$  305, 307( $M+H^+$ );保持時間 2.91分  
(高速液体クロマトグラフィーの条件1)。

[0219] [実施例1-1-2]

3-N-(4-クロロフェニル)-4-プロポキシイソフタラミド(化合物1-1-2)の製造

[0220] [化29]



[0221] 実施例1-1-1工程Eで得られた3-N-(4-クロロフェニル)-4-メトキシイソフタリド(化合物1-1-1) 50mgをジクロロメタン5mLに懸濁させ、攪拌しながら0.16M三臭化ほう素ジクロロメタン溶液1.0mLを室温で滴下した。一時間攪拌後、0.16M三臭化ほう素ジクロロメタン溶液0.7mLを室温で滴下して、さらに30分攪拌した。反応溶液を酢酸エチル50mLで希釈した後、0.1M塩酸ついで飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムをろ別して、ろ液を減圧下濃縮した。残渣を減圧下乾燥し44mgの無色固体を得た。このうち10mgと炭酸カリウム9mgをN,N-ジメチルホルムアミド1mLに懸濁させた。この懸濁液にヨウ化プロピル3 $\mu$ Lを加え、70℃で1時間攪拌した。室温まで冷却した反応溶液を酢酸エチル50mLで希釈し、蒸留水ついで飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムをろ別して、ろ液を減圧下濃縮した。残渣をWaters社製996-600E勾配高速液体クロマトグラフィーを備えたマイクロマス(micromass社製ZMD)を用いて精製し、白色固体の3-N-(4-クロロフェニル)-4-プロポキシイソフタリド6mg(52%)を得た。

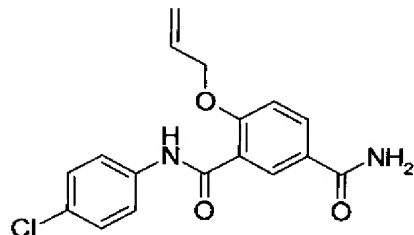
[0222]  $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  0.96(3H, t,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 1.74-1.80(2H, m), 4.11(2H, t,  $J=6.2\text{Hz}$ ), 7.22(1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.30(1H, bs), 7.41(2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.76(2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.99(1H, bs), 8.01(1H, dd,  $J=8.8\text{Hz}$ , 2.4Hz), 8.14(1H, d,  $J=2.4\text{Hz}$ ) 10.30(1H, bs)。

[0223] ESI(LC/MSポジティブモード)  $m/z$  333, 335( $\text{M}+\text{H}^+$ ); 保持時間 3.29分(高速液体クロマトグラフィーの条件1)。

[0224] [実施例1-1-3]

## 4-アリルオキシ-3-N-(4-クロロフェニル)-イソフタラミド(化合物1-1-3)の製造

[0225] [化30]



[0226] 実施例1-1-2に記載の製造方法と同様の操作で3-N-(4-クロロフェニル)-4-メトキシイソフタラミドと臭化アリルから合成した。

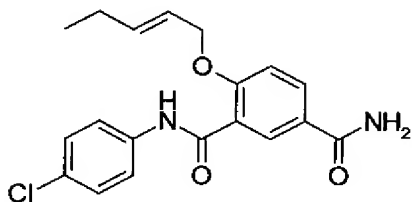
[0227]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  4.74 (2H, d,  $J=4.8\text{Hz}$ ), 5.25 (1H, d,  $J=10.8\text{Hz}$ , 1.2Hz), 5.41 (1H, dd,  $J=10.8\text{Hz}$ , 1.2Hz), 6.02–6.11 (1H, m), 7.23 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.32 (1H, bs), 7.41 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.75 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.99–8.02 (2H, m), 8.11 (1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 10.36 (1H, bs)。

[0228] ESI(LC/MSポジティブモード)  $m/z$  331, 333 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ); 保持時間 3.17分 (高速液体クロマトグラフィーの条件1)。

[0229] [実施例1-1-4]

3-N-(4-クロロフェニル)-4-(2-ペンテニルオキシ)-イソフタラミド(化合物1-1-4)の製造

[0230] [化31]



[0231] 実施例1-1-2に記載の製造方法と同様の操作で3-N-(4-クロロフェニル)-4-メトキシイソフタラミドと1-ブロモ-2-ペンテンから合成した。

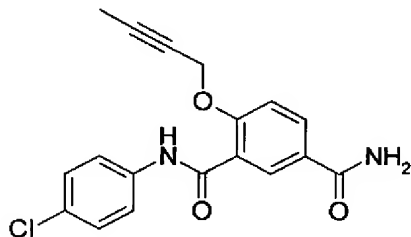
[0232]  $^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  0.93 (3H, t,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 1.99–2.09 (2H, m), 4.68 (2H, d,  $J=5.3\text{Hz}$ ), 5.70 (1H, dt,  $J=15.5\text{Hz}$ , 5.3Hz), 5.93 (1H, dt,  $J=15.5\text{Hz}$ , 6.3Hz), 7.23 (1H, d,  $J=8.9\text{Hz}$ ), 7.30 (1H, bs), 7.42 (2H, d,  $J=8.9\text{Hz}$ ), 7.75 (2H, d,  $J=8.9\text{Hz}$ ), 7.98–8.03 (2H, m), 8.14 (1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 10.34 (1H, bs)。

[0233] ESI(LC/MSポジティブモード)  $m/z$  291, 293 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ); 保持時間 3.70分 (高速液体クロマトグラフィーの条件1)。

[0234] [実施例1-1-5]

4-(2-ブチニルオキシ)-3-N-(4-クロロフェニル)-イソフタラミド (化合物1-1-5) の製造

[0235] [化32]



[0236] 実施例1-1-2に記載の製造方法と同様の操作で3-N-(4-クロロフェニル)-4-メトキシイソフタラミドと1-ブロモ-2-ブチンから合成した。

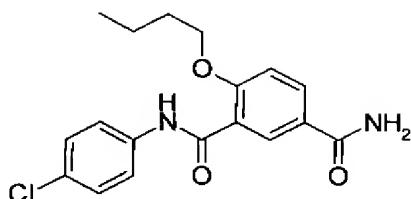
[0237]  $^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1.84 (3H, d,  $J=2.3\text{Hz}$ ), 4.94 (2H, d,  $J=2.3\text{Hz}$ ), 7.27 (1H, d,  $J=8.9\text{Hz}$ ), 7.33 (1H, bs), 7.41 (2H, d,  $J=8.9\text{Hz}$ ), 7.75 (2H, d,  $J=8.9\text{Hz}$ ), 7.98–8.11 (2H, m), 8.11 (1H, d,  $J=2.3\text{Hz}$ ), 10.36 (1H, bs)。

[0238] ESI(LC/MSポジティブモード)  $m/z$  343, 345 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ); 保持時間 3.32分 (高速液体クロマトグラフィーの条件1)。

[0239] [実施例1-1-6]

4-ブトキシ-3-N-(4-クロロフェニル)-イソフタラミド (化合物1-1-6) の製造

[0240] [化33]



[0241] 実施例1-1-2に記載の製造方法と同様の操作で3-N-(4-クロロフェニル)-4-メトキシイソフタラミドと臭化ブチルから合成した。

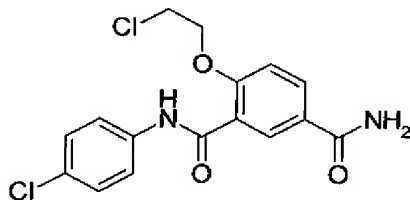
[0242]  $^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  0.89 (3H, t,  $J=7.4\text{Hz}$ ), 1.35–1.49 (2H, m), 1.68–1.79 (2H, m), 4.15 (2H, t,  $J=6.3\text{Hz}$ ), 7.24 (1H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.30 (1H, bs), 7.42 (2H, d,  $J=8.9\text{Hz}$ ), 7.75 (2H, d,  $J=8.9\text{Hz}$ ), 7.98 (1H, bs), 8.01 (1H, dd,  $J=8.6\text{Hz}$ ,  $2.3\text{Hz}$ ), 8.14 (1H, d,  $J=2.3\text{Hz}$ ), 10.28 (1H, bs)。

[0243] ESI(LC/MSポジティブモード)  $m/z$  347, 349 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ); 保持時間 3.61分 (高速液体クロマトグラフィーの条件1)。

[0244] [実施例1-1-7]

4-(2-クロロエトキシ)-3-N-(4-クロロフェニル)-イソフタラミド (化合物1-1-7) の製造

[0245] [化34]



[0246] 実施例1-1-2に記載の製造方法と同様の操作で3-N-(4-クロロフェニル)-4-メトキシイソフタラミドと1-ブロモ-2-クロロエタンから合成した。

[0247]  $^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  4.04 (2H, t,  $J=5.1\text{Hz}$ ), 4.47 (2H, t

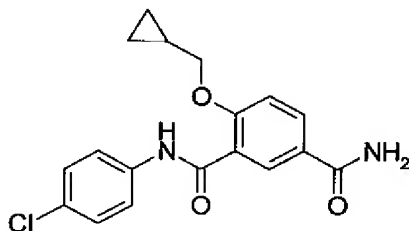
,  $J=5.1\text{ Hz}$ ), 7.28 (1H, d,  $J=8.9\text{ Hz}$ ), 7.34 (1H, bs), 7.43 (2H, d,  $J=8.9\text{ Hz}$ ), 7.78 (2H, d,  $J=8.9\text{ Hz}$ ), 8.02–8.06 (2H, m), 8.25 (1H, d,  $J=2.0\text{ Hz}$ ), 10.23 (1H, bs)。

ESI(LC/MSポジティブモード)  $m/z$  353, 355 ( $M+H^+$ ); 保持時間 3.25分 (高速液体クロマトグラフィーの条件1)。

[0248] [実施例1-1-8]

3-N-(4-クロロフェニル)-4-シクロプロピルメトキシイソフタリド (化合物1-1-8) の製造

[0249] [化35]



[0250] 実施例1-1-2に記載の製造方法と同様の操作で3-N-(4-クロロフェニル)-4-メトキシイソフタリドと(ブロメチル)シクロプロパンから合成した。

[0251]  $^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  0.41 (2H, dd,  $J=9.6\text{ Hz}$ , 4.6Hz), 0.54–0.60 (2H, m), 1.24–1.40 (1H, m), 4.05 (2H, d,  $J=6.9\text{ Hz}$ ), 7.21 (1H, d,  $J=8.9\text{ Hz}$ ), 7.30 (1H, bs), 7.43 (2H, d,  $J=8.9\text{ Hz}$ ), 7.78 (2H, d,  $J=8.9\text{ Hz}$ ), 8.00–8.03 (2H, m), 8.23 (1H, d,  $J=2.3\text{ Hz}$ ), 10.35 (1H, bs)。

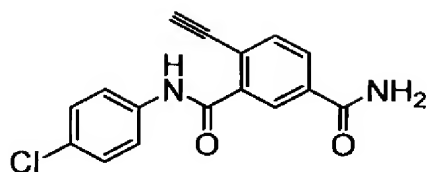
[0252] ESI(LC/MSポジティブモード)  $m/z$  345, 347 ( $M+H^+$ ); 保持時間 3.48分 (高速液体クロマトグラフィーの条件1)。

[0253] [実施例1-1-9]

N-3-(4-クロロフェニル)-4-エチニルイソフタリド (化合物1-1-9) の製造

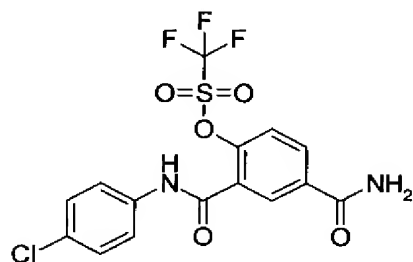


[0254] [化36]

[0255] 工程A

トリフルオロメタンスルホン酸 4-カルバモイル-2-(4-クロロフェニルカルバモイル)-フェニルエステル(化合物1-1-9-A)の調製

[0256] [化37]



[0257] 実施例1-1-1工程Eで得られた3-N-(4-クロロフェニル)-4-メトキシイソフタラミド2.56gをジクロロメタン136mLに懸濁させ、攪拌させながら0.16M三臭化ほう素ジクロロメタン溶液を室温で反応が完結するまで滴下した。反応溶液を酢酸エチル500mLで希釈した後、0.1M塩酸ついで飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムをろ別して、ろ液を減圧下濃縮した。残渣を減圧下乾燥し2.0gの白色固体を得た。このうち50mgをN,N-ジメチルホルムアミド2mLに溶解させた。この溶液にトリエチルアミン72 $\mu$ L及びN-フェニルビス(トリフルオロメタンスルホンイミド)92mgを加え、室温で1時間攪拌した。反応溶液を酢酸エチル50mLで希釈し、飽和塩化アンモニウムで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムをろ別して、ろ液を減圧下濃縮した。残渣をジクロロメタン10mLで洗浄後、減圧下乾燥し、トリフルオロメタンスルホン酸 4-カルバモイル-2-(4-クロロフェニルカルバモイル)-フェニルエステル38mg(52%)を得た。

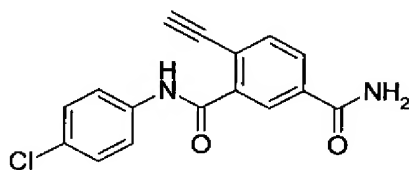
[0258]  $^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  7.46 (2H, d,  $J=8.9\text{Hz}$ ), 7.70–7.75 (4H, m), 8.18 (1H, dd,  $J=8.6\text{Hz}$ , 2.3Hz), 8.25 (1H, bs), 8.32 (1H, d,  $J=2.3\text{Hz}$ ), 10.88 (1H, bs)。

[0259] ESI(LC/MSポジティブモード)  $m/z$  423, 425 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ); 保持時間 3.40分 (高速液体クロマトグラフィーの条件1)。

[0260] 工程B

N-3-(4-クロロフェニル)-4-エチニル-イソフタラミド (化合物1-1-9) の調製

[0261] [化38]



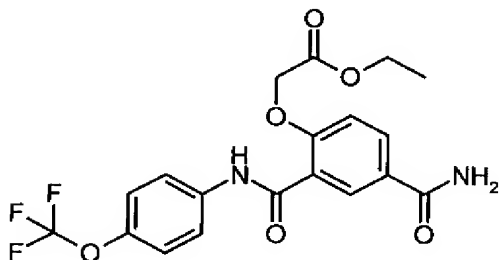
[0262] 工程Aで得られたトリフルオロメタンスルホン酸 4-カルバモイル-2-(4-クロロフェニルカルバモイル)-フェニルエステル40mgをN, N-ジメチルホルムアミド3mLに溶解させた。この溶液にトリエチルアミン0.5ml, ヨウ化銅6mg, TMSアセチレン134  $\mu\text{L}$ , 及びテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム33mgを加え、75°Cで3時間攪拌した。反応溶液をセライトでろ過し、ろ液を酢酸エチル60mLで希釈した。この溶液を蒸留水ついで飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムをろ別して、ろ液を減圧下濃縮した。残渣をメタノール3mLに溶解させ、この溶液に炭酸カリウム20mgを加え、室温で1時間攪拌した。反応溶液を酢酸エチル50mLで希釈し、飽和塩化アンモニウムで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムをろ別して、ろ液を減圧下濃縮した。残渣を薄層クロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:4)で精製し、N-3-(4-クロロフェニル)-4-エチニル-イソフタラミド5mg (17%)を得た。

[0263] ESI(LC/MSポジティブモード)  $m/z$  299, 301 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ), 340 ( $\text{M}+\text{CH}_3\text{CN}+\text{H}^+$ ); 保持時間: 2.59分 (高速液体クロマトグラフィー条件3)。

[0264] [実施例1-1-10]

[4-カルバモイル-2-(4-トリフルオロメトキシフェニルカルバモイル)-フェノキシ]  
]酢酸 エチルエステル(化合物1-1-10)の製造

[0265] [化39]



[0266] 実施例1-1-2に記載の製造方法と同様の操作で3-N-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-4-メトキシイソフタラミドとブromo酢酸エチルから合成した。

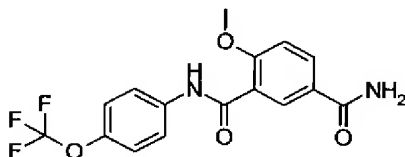
[0267]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1. 22 (3H, t,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 4. 23 (2H, q,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 5. 04 (2H, s), 7. 25 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7. 36 (1H, bs), 7. 40 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7. 92 (2H, d,  $J=9.3\text{Hz}$ ), 8. 03 (2H, dd,  $J=8.8\text{Hz}$ ,  $2.0\text{Hz}$ ), 8. 36 (1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 10. 53 (1H, bs)。

[0268] ESI(LC/MSポジティブモード)  $m/z$  427 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ); 保持時間 2. 78分(高速液体クロマトグラフィーの条件2)。

[0269] [実施例1-2-1]

3-N-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-4-メトキシイソフタラミド(化合物1-2-1)  
の調製

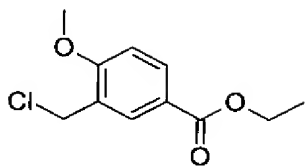
[0270] [化40]



[0271] 工程A

3-クロロメチル-4-メトキシ安息香酸エチルの調製

[0272] [化41]



[0273] 4-メトキシ安息香酸エチル28.0mLおよび塩化メトキシメチル26.0mLをジクロロメタン500mLに溶解し、0℃に冷却した。この溶液に塩化スズ(IV)10.0mLを15分かけて滴下し、その後5時間攪拌した。反応液を水1L中に注ぎ、有機層を分離した後、水層をジクロロメタンで2回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。無水硫酸ナトリウムはろ別後、ジクロロメタンで洗浄した。ろ液及び洗液をあわせ、ジクロロメタンを減圧下留去し、得られた残留物をn-ヘキサンと酢酸エチルの混合液から再結晶した。得られた結晶はろ別後、n-ヘキサンで洗浄、減圧下乾燥し、3-クロロメチル-4-メトキシ安息香酸エチル23.8g(60%)を得た。

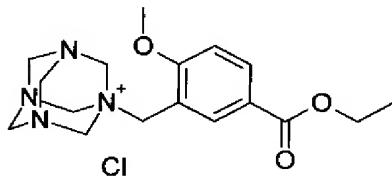
[0274]  $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.39(3H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 3.95(3H, s), 4.36(2H, q,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 4.66(2H, s), 6.92(1H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 8.03(1H, dd,  $J=8.3\text{Hz}$ , 2.1Hz), 8.05(1H, d,  $J=2.1\text{Hz}$ )。

[0275] ESI(LC/MSポジティブモード) $m/z$  229, 231( $\text{M}+\text{H}^+$ );保持時間 2.85分(高速液体クロマトグラフィーの条件2)。

[0276] 工程B

5-エトキシカルボニル-2-メトキシベンジルヘキサメチレンテトラミニウム クロリドの調製

[0277] [化42]



[0278] 工程Aで得られたクロロメチル-4-メトキシ安息香酸エチル8.2gとヘキサメチレン

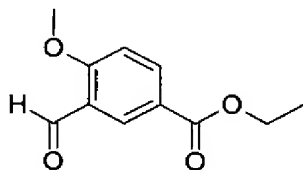
テトラミン5. 3gをトルエン30mLに溶解し、100℃で6時間攪拌した後0℃に冷却した。析出物はろ別後、酢酸エチルで洗浄、減圧下乾燥し、5-エトキシカルボニル-2-メトキシベンジルヘキサメチレンテトラミニウム クロリド12. 0g(91%)を得た。

[0279] ESI(LC/MSポジティブモード) $m/z$  333( $M^+-Cl$ );保持時間 1. 88分(高速液体クロマトグラフィーの条件1)。

[0280] 工程C

3-ホルミル-4-メトキシ安息香酸エチルの調製(CAS登録番号:122136-03-2)

[0281] [化43]



[0282] 工程Bで得られた5-エトキシカルボニル-2-メトキシベンジルヘキサメチレンテトラミニウム クロリド12. 0gを50%酢酸水溶液24mLに溶解し100℃で4. 5時間攪拌した。反応液を約40℃に冷却後、水48mLを加え、室温で67時間攪拌した。析出物はろ別、水で洗浄後、五酸化二リン上減圧下減圧下乾燥し3-ホルミル-4-メトキシ安息香酸エチル3. 5g(52%)を得た。

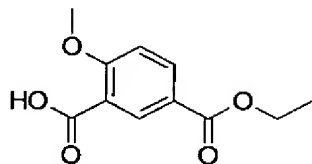
[0283]  $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1. 40(3H, t,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 4. 01(3H, s), 4. 37(2H, q,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 7. 05(1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8. 26(1H, dd,  $J=8.8\text{Hz}$ , 2. 1Hz), 8. 51(1H, d,  $J=2.1\text{Hz}$ ), 10. 46(1H, s)。

[0284] ESI(LC/MSポジティブモード) $m/z$  209( $M+H^+$ );保持時間 3. 08分(高速液体クロマトグラフィーの条件1)。

[0285] 工程D

4-メトキシイソフタル酸 1-エチルの調製

[0286] [化44]



[0287] 工程Cで得られた3-ホルミル-4-メキシ安息香酸エチル5.0gおよび2-メチル-2-ブテン20mLとリン酸二水素ナトリウム2.9gを、水20mLとt-ブチルアルコール50mLの混合溶液に溶解し、0℃に冷却した。この溶液に亜塩素酸ナトリウム7.4gを少しずつ加え、その後室温で1時間半撹拌した。反応液を0℃に冷却した後、1M塩酸23mLを加え酸性にし、これを酢酸エチルで3回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。無水硫酸ナトリウムはろ別後、酢酸エチルで洗浄した。ろ液及び洗液をあわせ、酢酸エチルを減圧下留去し、得られた残留物を少量のジエチルエーテルを含むn-ヘキサン溶液で洗浄後、減圧下乾燥し、4-メキシイソフタル酸 1-エチル5.1g(96%)を得た。

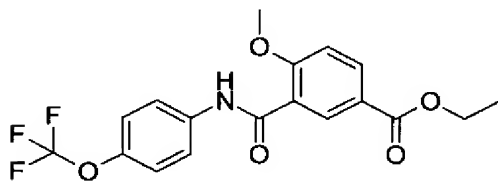
[0288]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.40 (3H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 4.15 (3H, s), 4.39 (2H, q,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 7.12 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.27 (1H, dd,  $J=8.8\text{Hz}$ ,  $2.0\text{Hz}$ ), 8.84 (1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ )。

[0289] ESI(LC/MSポジティブモード)  $m/z$  225 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ); 保持時間 2.54分(高速液体クロマトグラフィーの条件1)。

[0290] 工程E

N-(4-トリフルオロメキシフェニル)-4-メキシイソフタラミン酸エチルの調製

[0291] [化45]



[0292] 工程Dで得られた4-メキシイソフタル酸 1-エチル150mgとN,N-ジメチルホル

ムアミド3  $\mu$  Lをジクロロメタン10mLに溶解し、0°Cに冷却した。この溶液に塩化オキサリル88  $\mu$  Lを少しずつ加え、0°Cで20分攪拌した後に室温で16時間攪拌した。反応液を減圧下留去し乾燥することにより得られた淡黄色固体を9mLのジクロロメタンに溶解し、そのうち3mLを4-トリフルオロメトキシアニリン42mgとN, N-ジイソプロピルエチルアミン123  $\mu$  Lをジクロロメタン2mLに溶解した溶液に加えた。室温で6時間半攪拌後、ジクロロメタンを減圧下留去し、得られた残留物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル5g)によりジクロロメタン及びn-ヘキサン1対1混合液を溶出溶媒として用い精製し、N-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-4-メトキシイソフタラミン酸エチル79mg(92%)を得た。

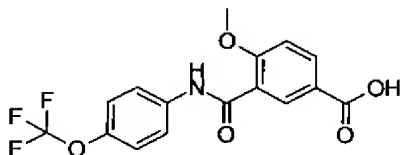
[0293]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1. 41 (3H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 4. 14 (3H, s), 4. 39 (2H, q,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 7. 10 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7. 23 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7. 71 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8. 22 (1H, dd,  $J=8.8\text{Hz}$ , 2. 3Hz), 8. 94 (1H, d,  $J=2.3\text{Hz}$ ), 9. 66 (1H, bs)。

[0294] ESI(LC/MSポジティブモード)  $m/z$  384 ( $M+H^+$ ); 保持時間 3. 42分(高速液体クロマトグラフィーの条件2)。

[0295] 工程F

N-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-4-メトキシイソフタラミン酸の調製

[0296] [化46]



[0297] 工程Eで得られたN-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-4-メトキシイソフタラミン酸エチル51mgをメタノール2mLに溶解し、20%水酸化カリウム水溶液0. 8mLを加えた。この溶液を80°Cで30分攪拌した後、室温に冷却した。1M塩酸3mLを用いpHを約3に調整した後、この水溶液を酢酸エチルで抽出した。各有機層をあわせた後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。無水硫酸ナトリウム

はろ別後、酢酸エチルで洗浄した。ろ液及び洗液をあわせ、酢酸エチルを減圧下留去し、N-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-4-メトキシイソフタラミン酸48mg(100%)を得た。

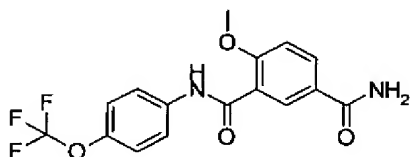
[0298]  $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) 3. 95(3H, s), 7. 29(1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7. 36(2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7. 84(2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8. 07(1H, dd,  $J=8.8\text{Hz}$ , 2. 3Hz), 8. 12(1H, d,  $J=2.3\text{Hz}$ ), 10. 38(1H, s), 12. 91(1H, s)。

[0299] ESI(LC/MSポジティブモード) $m/z$  356( $\text{M}+\text{H}^+$ ); 保持時間 3. 36分(高速液体クロマトグラフィーの条件1)。

[0300] 工程G

3-N-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-4-メトキシイソフタラミド(化合物1-2-1)の調製

[0301] [化47]



[0302] 工程Fで得られたN-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-4-メトキシイソフタラミン酸48mg、塩化アンモニウム11mg、ベンゾトリアゾール-1-オール1水和物25mg、及び(3-ジメチルアミノプロピル)エチルカルボジイミド塩酸塩31mgをN, N-ジメチルホルムアミド2mLに溶解し、N, N-ジイソプロピルエチルアミン70  $\mu\text{L}$ を加えた。この溶液を室温で一晩攪拌した後、溶媒を減圧下留去した。得られた残留物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル5g、アミノプロピル修飾シリカゲル2g)によりジクロロメタン及びメタノールの100対1混合液を溶出溶媒として用い精製し、3-N-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-4-メトキシイソフタラミド45mg(96%)を得た。

[0303]  $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  3. 92(3H, s), 7. 24(1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7. 31(1H, bs), 7. 37(2H, d,  $J=9.0\text{Hz}$ ), 7. 85(2H, d,  $J=9.0\text{Hz}$ ), 7. 99(1H, bs), 8. 04(1H, dd,  $J=8.8\text{Hz}$ , 2. 0Hz), 8. 12(1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ),



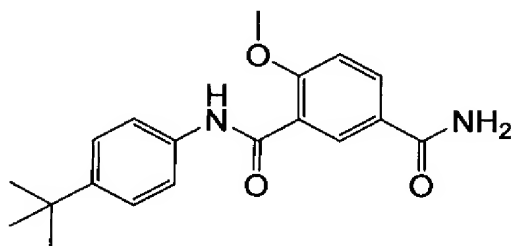
10. 39(1H, s)。

[0304] ESI(LC/MSポジティブモード) $m/z$  355( $M+H^+$ );保持時間 3.07分(高速液体クロマトグラフィーの条件1)。

[0305] [実施例1-2-2]

3-N-(4-tert-ブチルフェニル)-4-メトキシイソフタラミド(化合物1-2-2)の製造

[0306] [化48]



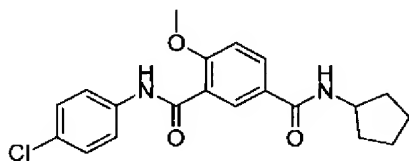
[0307] 実施例1-2-1工程E、F、およびGに記載の方法にしたがい4-クロロアニリンの代わりに4-tert-ブチルアニリンを用いて合成した。

[0308] ESI(LC/MSポジティブモード) $m/z$  327( $M+H^+$ );保持時間 3.25分(高速液体クロマトグラフィーの条件1)。

[0309] [実施例1-2-3]

3-N-(4-クロロフェニル)-1-N-シクロペンチル-4-メトキシイソフタラミド(化合物1-2-3)の製造

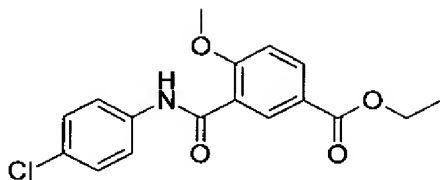
[0310] [化49]



[0311] 工程A

N-(4-クロロフェニル)-4-メトキシイソフタラミン酸エチルの調製

[0312] [化50]



[0313] 実施例1-2-1工程Dで得られた4-メキシイソフタル酸 1-エチル100mgとN, N-ジメチルホルムアミド2  $\mu$  Lをジクロロメタン5mLに溶解し、0°Cに冷却した。この溶液に塩化オキサリル59  $\mu$  Lを少しずつ加え、0°Cで20分攪拌した後に室温で16時間攪拌した。反応液を減圧下留去し乾燥することにより得られた淡黄色固体を3mLのジクロロメタンに溶解し、4-クロロアニリン63mgとN, N-ジイソプロピルエチルアミン234  $\mu$  Lをジクロロメタン2mLに溶解した溶液に加えた。室温で3時間攪拌後、ジクロロメタンを減圧下留去し、得られた残留物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル5g)によりジクロロメタン及びn-ヘキサン1対1混合液を溶出溶媒として用い精製し、N-(4-クロロフェニル)-4-メキシイソフタラミン酸エチル134mg (94%)を得た。

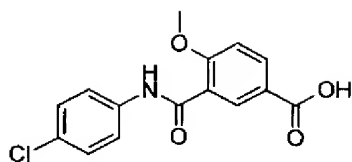
[0314]  $^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1. 32 (3H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 3. 96 (3H, s), 4. 31 (2H, q,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 7. 31 (1H, d,  $J=8.9\text{Hz}$ ), 7. 40 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7. 77 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8. 09 (1H, dd,  $J=8.9\text{Hz}$ , 2. 3Hz), 8. 15 (1H, d,  $J=2.3\text{Hz}$ ), 10. 3 (1H, s)。

[0315] ESI(LC/MSポジティブモード)m/z 334, 336 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ); 保持時間 3. 28分 (高速液体クロマトグラフィーの条件2)。

[0316] 工程B

N-(4-クロロフェニル)-4-メキシイソフタル酸の調製

[0317] [化51]



[0318] 工程Aで得られたN-(4-クロロフェニル)-4-メキシソフタリン酸エチル11.8 gをメタノール200mLと20%水酸化カリウム水溶液60mLに溶解させた。この溶液を80℃で30分間攪拌した後、室温に冷却した。1M塩酸を用いpHを約3に調製した後、生じた析出物はろ別、水で洗浄後、塩化カルシウム上減圧下乾燥し、N-(4-クロロフェニル)-4-メキシソフタル酸10.7g(99%)を得た。

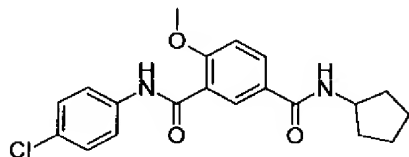
[0319]  $^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  3.95(3H, s), 7.28(1H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.40(2H, d,  $J=8.9\text{Hz}$ ), 7.76(2H, d,  $J=8.9\text{Hz}$ ), 8.07(1H, dd,  $J=8.6\text{Hz}$ , 2.3Hz), 8.12(1H, d,  $J=2.3\text{Hz}$ ), 10.3(1H, s), 12.9(1H, s)。

[0320] ESI(LC/MSポジティブモード)  $m/z$  306, 308( $M+H^+$ ); 保持時間 2.28分 (高速液体クロマトグラフィーの条件2)。

[0321] 工程C

3-N-(4-クロロフェニル)-1-N-シクロペンチル-4-メキシソフタリミド(化合物1-2-3)の調製

[0322] [化52]



[0323] 工程Bで得られたN-(4-クロロフェニル)-4-メキシソフタル酸140mgをN,N-ジメチルホルムアミド20  $\mu\text{L}$ とジクロロメタン4mLに溶解し、0℃に冷却した。この溶液に塩化オキサリル60  $\mu\text{L}$ を少しずつ加え、0℃で20分攪拌した後に室温で30分間攪拌した。反応液を減圧下留去し乾燥することにより得られた淡黄色固体を3mLの

ジクロロメタンに溶解した。この溶液500  $\mu$  Lにシクロペンチルアミン7.6mgとN, N-ジイソプロピルエチルアミン20  $\mu$  Lのジクロロメタン溶液500  $\mu$  Lを加え、室温で30分間攪拌した。水1mLを加え有機層を分離し、減圧下濃縮した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、N-3-(4-クロロフェニル)-N-1-シクロペンチル-4-メトキシイソフタラミド 3.8mg(13%)を得た。

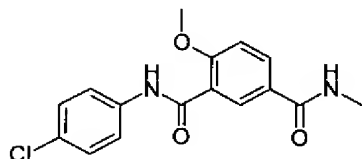
[0324]  $^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.40–1.60(2H, m), 1.60–1.85(4H, m), 2.00–2.20(2H, m), 4.13(3H, s), 4.41(1H, dd,  $J=14\text{Hz}$ , 2.9Hz), 6.24(1H, bd,  $J=6.9\text{Hz}$ ), 7.13(1H, d,  $J=8.9\text{Hz}$ ), 7.34(2H, d,  $J=8.9\text{Hz}$ ), 7.63(2H, d,  $J=8.9\text{Hz}$ ), 8.17(1H, dd,  $J=8.9\text{Hz}$ , 2.6Hz), 8.50(1H, d,  $J=2.6\text{Hz}$ ), 9.77(1H, bs)。

[0325] ESI(LC/MSポジティブモード) $m/z$  373, 375( $\text{M}+\text{H}^+$ ); 保持時間 3.24分(高速液体クロマトグラフィーの条件3)。

[0326] [実施例1-2-4]

N-3-(4-クロロフェニル)-4-メトキシ-N-1-メチルイソフタラミド(化合物1-2-4)の製造

[0327] [化53]



[0328] 実施例1-2-1工程Gに記載の製造方法と同様の操作でN-(4-クロロフェニル)-4-メトキシイソフタル酸とメチルアミン塩酸塩を用いて合成した。

[0329]  $^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.01(3H, d,  $J=5.0\text{Hz}$ ), 4.12(3H, s), 6.38(1H, bs), 7.12(1H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.33(2H, d,  $J=8.9\text{Hz}$ ), 7.62(2H, d,  $J=8.9\text{Hz}$ ), 8.15(1H, dd,  $J=8.6\text{Hz}$ , 2.7Hz), 8.53(1H, d,  $J=2.7\text{Hz}$ ), 9.75(1H, bs)。

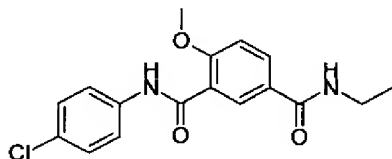
[0330] ESI(LC/MSポジティブモード)319, 321( $\text{M}+\text{H}^+$ ); 保持時間 2.66分(高速

液体クロマトグラフィーの条件3)。

[0331] [実施例1-2-5]

N-3-(4-クロロフェニル)-4-メトキシ-N-1-エチルイソフタラミド(化合物1-2-5)の製造

[0332] [化54]



[0333] 実施例1-2-3工程Cに記載の製造方法と同様の操作でN-(4-クロロフェニル)-4-メトキシイソフタル酸とエチルアミン塩酸塩を用いて合成した。

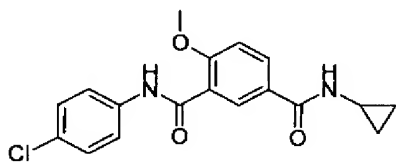
[0334]  $^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1. 26 (3H, t,  $J=4.5\text{Hz}$ ), 3. 51 (2H, dd,  $J=7.3\text{Hz}, 4.5\text{Hz}$ ), 4. 13 (3H, s), 6. 29 (1H, bs), 7. 13 (1H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7. 34 (2H, d,  $J=9.0\text{Hz}$ ), 7. 63 (2H, d,  $J=9.0\text{Hz}$ ), 8. 17 (1H, dd,  $J=8.6\text{Hz}, 2.5\text{Hz}$ ), 8. 53 (1H, d,  $J=2.5\text{Hz}$ ), 9. 77 (1H, bs)。

[0335] ESI(LC/MSポジティブモード)  $m/z$  333, 335 ( $M+H^+$ ); 保持時間 2. 66分 (高速液体クロマトグラフィーの条件4)。

[0336] [実施例1-2-6]

N-3-(4-クロロフェニル)-N-1-シクロプロピル-4-メトキシイソフタラミド(化合物1-2-6)の製造

[0337] [化55]



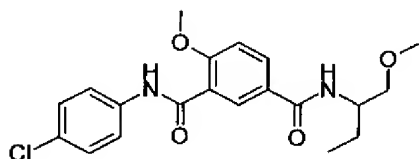
[0338] 実施例1-2-3工程Cに記載の製造方法と同様の操作でN-(4-クロロフェニル)-4-メトキシイソフタル酸とシクロプロピルアミンを用いて合成した。

[0339] ESI(LC/MSポジティブモード) $m/z$  345, 347( $M+H^+$ );保持時間 2.85分  
(高速液体クロマトグラフィーの条件3)。

[0340] [実施例1-2-7]

N-3-(4-クロロフェニル)-4-メキシ-N-1-(1-メキシメチルプロピル)-イソ  
フタラミド(化合物1-2-7)の製造

[0341] [化56]



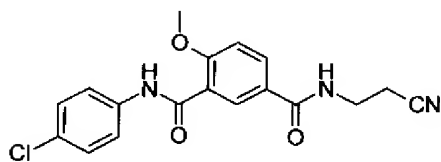
[0342] 実施例1-2-3工程Cに記載の製造方法と同様の操作でN-(4-クロロフェニル)-  
4-メキシイソフタル酸と2-アミノ-1-メキシブタンを用いて合成した。

[0343] ESI(LC/MSポジティブモード) $m/z$  391, 393( $M+H^+$ );保持時間 3.03分  
(高速液体クロマトグラフィーの条件3)。

[0344] [実施例1-2-8]

N-3-(4-クロロフェニル)-N-1-(2-シアノエチル)-4-メキシイソフタラミド(  
実施例1-2-8)の製造

[0345] [化57]



[0346] 実施例1-2-3工程Cに記載の製造方法と同様の操作でN-(4-クロロフェニル)-  
4-メキシイソフタル酸と2-アミノプロピオニトリルを用いて合成した。

[0347]  $^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.76(2H, t,  $J=6.2\text{Hz}$ ), 3.72(2H, dd,  $J=12.5\text{Hz}, 6.2\text{Hz}$ ), 4.13(3H, s), 7.05(1H, bs), 7.13(1H, d,  $J=8.9\text{Hz}$ ), 7.33(2H, d,  $J=8.9\text{Hz}$ ), 7.60(2H, d,  $J=8.9\text{Hz}$ ), 8.13(1H, dd,  $J=$

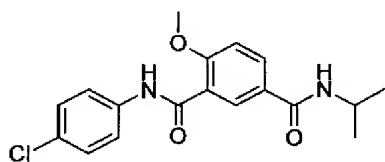
8. 9Hz, 2. 3Hz), 8. 61 (1H, d, J=2. 3Hz), 9. 71 (1H, bs)。

[0348] ESI(LC/MSポジティブモード) $m/z$  358, 360 ( $M+H^+$ ); 保持時間 2. 58分  
(高速液体クロマトグラフィーの条件4)。

[0349] [実施例1-2-9]

N-3-(4-クロロフェニル)-N-1-イソプロピル-4-メトキシイソフタラミド(化合物  
1-2-9)の製造

[0350] [化58]



[0351] 実施例1-2-3工程Cに記載の製造方法と同様の操作でN-(4-クロロフェニル)-  
4-メトキシイソフタル酸とイソプロピルアミンを用いて合成した。

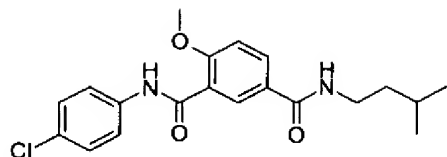
[0352]  $^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1. 27 (6H, d, J=6. 6Hz), 3. 66 (1H, brs),  
4. 13 (3H, s), 4. 20-4. 40 (1H, m), 6. 16 (1H, brs), 7. 13 (1H, d, J=8. 9  
Hz), 7. 34 (2H, d, J=8. 9Hz), 7. 63 (2H, d, J=8. 9Hz), 8. 17 (1H, dd, J  
=8. 9Hz, 2. 3Hz), 8. 51 (1H, d, J=2. 3Hz), 9. 77 (1H, bs)。

[0353] ESI(LC/MSポジティブモード) $m/z$  401, 403 ( $M+H^+$ ); 保持時間 3. 57分  
(高速液体クロマトグラフィーの条件3)。

[0354] [実施例1-2-10]

N-3-(4-クロロフェニル)-4-メトキシ-N-1-(3-メチルブチル)-イソフタラミド(  
化合物1-2-10)の製造

[0355] [化59]



[0356] 実施例1-2-3工程Cに記載の製造方法と同様の操作でN-(4-クロロフェニル)-4-メトキシイソフタル酸と3-メチルブチルアミンを用いて合成した。

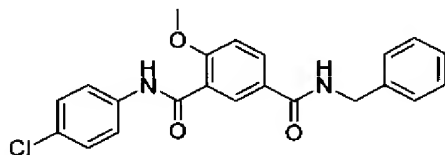
[0357]  $^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.95 (6H, d,  $J=6.3\text{Hz}$ ), 1.51 (2H, dd,  $J=14.9\text{Hz}$ , 7.0Hz), 1.64-1.77 (1H, m), 3.47 (2H, dd,  $J=14.9\text{Hz}$ , 5.9Hz), 4.11 (3H, s), 6.30 (1H, bs), 7.11 (1H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.33 (2H, d,  $J=8.9\text{Hz}$ ), 7.62 (2H, d,  $J=8.9\text{Hz}$ ), 8.15 (1H, dd,  $J=8.6\text{Hz}$ , 2.7Hz), 8.51 (1H, d,  $J=2.7\text{Hz}$ ), 9.76 (1H, bs)。

[0358] ESI(LC/MSポジティブモード)  $m/z$  375, 377 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ); 保持時間 3.38分 (高速液体クロマトグラフィーの条件3)。

[0359] [実施例1-2-11]

N-1-ベンジル-N-3-(4-クロロフェニル)-4-メトキシイソフタラミド (化合物1-2-11) の製造

[0360] [化60]



[0361] 実施例1-2-3工程Cに記載の製造方法と同様の操作でN-(4-クロロフェニル)-4-メトキシイソフタル酸とベンジルアミンを用いて合成した。

[0362]  $^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.12 (3H, s), 4.64 (2H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 6.63 (1H, bs), 7.13 (1H, d,  $J=2.3\text{Hz}$ ), 7.30-7.35 (7H, m), 7.60 (2H, d,  $J=8.9\text{Hz}$ ), 8.19 (1H, dd,  $J=8.6\text{Hz}$ , 2.3Hz), 8.55 (1H, d,  $J=2.3\text{Hz}$ )



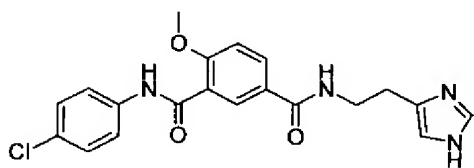
), 9.73(1H, bs)。

[0363] ESI(LC/MSポジティブモード) $m/z$  395, 397( $M+H^+$ );保持時間 3.26分  
(高速液体クロマトグラフィーの条件3)。

[0364] [実施例1-2-12]

N-3-(4-クロロフェニル)-N-1-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)-エチル]-4-  
メトキシイソフタリド(化合物1-2-12)の製造

[0365] [化61]



[0366] 実施例1-2-3工程Cに記載の製造方法と同様の操作でN-(4-クロロフェニル)-  
4-メトキシイソフタル酸とヒスタミンを用いて合成した。

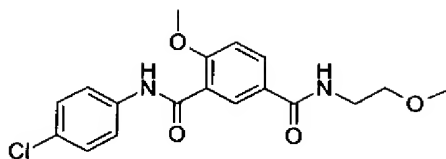
[0367]  $^1\text{H-NMR}$ (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.89(2H, t,  $J=6.2\text{Hz}$ ), 3.70(2H, dd,  $J=12.2\text{Hz}$ ,  $6.2\text{Hz}$ ), 4.08(3H, s), 6.83(1H, bs), 7.06(1H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.30(2H, d,  $J=8.9\text{Hz}$ ), 7.55-7.61(4H, m), 8.07(1H, dd,  $J=8.6\text{Hz}$ ,  $2.6\text{Hz}$ ), 8.57(1H, d,  $J=2.6\text{Hz}$ ), 9.71(1H, bs)。

[0368] ESI(LC/MSポジティブモード) $m/z$  399, 401( $M+H^+$ );保持時間 2.14分  
(高速液体クロマトグラフィーの条件3)。

[0369] [実施例1-2-13]

N-3-(4-クロロフェニル)-4-メトキシ-N-1-(2-メトキシエチル)-イソフタリド  
(化合物1-2-13)の製造

[0370] [化62]



[0371] 実施例1-2-3工程Cに記載の製造方法と同様の操作でN-(4-クロロフェニル)-4-メトキシイソフタル酸と2-メトキシエチルアミンを用いて合成した。

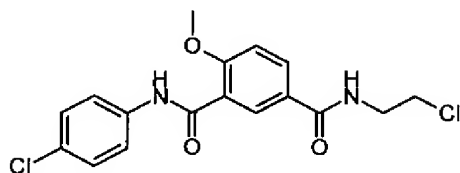
[0372]  $^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.39 (3H, s), 3.56 (2H, dd,  $J=9.3\text{Hz}$ , 4.5Hz), 3.66 (2H, dd,  $J=9.3\text{Hz}$ , 4.5Hz), 4.13 (3H, s), 6.65 (1H, bs), 7.13 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.34 (2H, d,  $J=8.9\text{Hz}$ ), 7.63 (2H, d,  $J=8.9\text{Hz}$ ), 8.16 (1H, dd,  $J=8.6\text{Hz}$ , 2.4Hz), 8.58 (1H, d,  $J=2.3\text{Hz}$ ), 9.74 (1H, bs)。

[0373] ESI(LC/MSポジティブモード)  $m/z$  363, 365 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ); 保持時間 2.57分 (高速液体クロマトグラフィーの条件4)。

[0374] [実施例1-2-14]

N-1-(2-クロロエチル)-N-3-(4-クロロフェニル)-4-メトキシイソフタラミド(化合物1-2-14)の製造

[0375] [化63]



[0376] 実施例1-2-3工程Cに記載の製造方法と同様の操作でN-(4-クロロフェニル)-4-メトキシイソフタル酸と2-クロロエチルアミンを用いて合成した。

[0377]  $^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.70-3.76 (2H, m), 3.77-3.86 (2H, m), 4.13 (3H, s), 7.12-7.15 (1H, m), 7.34 (2H, d,  $J=8.9\text{Hz}$ ), 7.63 (2H, d,  $J=8.9\text{Hz}$ ), 8.14 (1H, dd,  $J=8.6\text{Hz}$ , 2.6Hz), 8.60 (1H, d,  $J=2.6\text{Hz}$ )

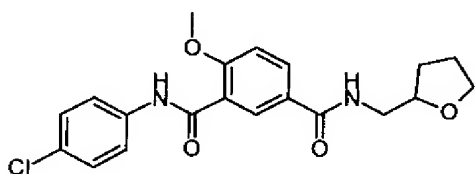
Hz), 9.73(1H, bs)。

[0378] ESI(LC/MSポジティブモード) $m/z$  367, 369( $M+H^+$ );保持時間 3.01分  
(高速液体クロマトグラフィーの条件3)。

[0379] [実施例1-2-15]

N-3-(4-クロロフェニル)-4-メキシ-N-1-(テトラヒドロフラン-2-イルメチル)-  
イソフタラミド(化合物1-2-15)の製造

[0380] [化64]



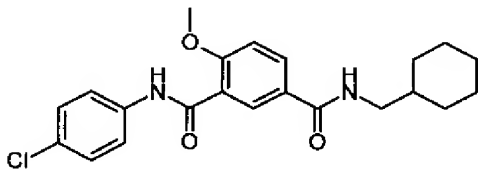
[0381] 実施例1-2-3工程Cに記載の製造方法と同様の操作でN-(4-クロロフェニル)-  
4-メキシイソフタル酸とテトラヒドロフルフリルアミンを用いて合成した。

[0382] ESI(LC/MSポジティブモード) $m/z$  389, 391( $M+H^+$ );保持時間 2.84分  
(高速液体クロマトグラフィーの条件3)。

[0383] [実施例1-2-16]

N-3-(4-クロロフェニル)-N-1-シクロヘキシルメチル-4-メキシイソフタラミド  
(化合物1-2-16)の製造

[0384] [化65]



[0385] 実施例1-2-3工程Cに記載の製造方法と同様の操作でN-(4-クロロフェニル)-  
4-メキシイソフタル酸とアミノメチルシクロヘキサンを用いて合成した。

[0386]  $^1\text{H-NMR}$ (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.90-1.10(1H, m), 1.15-1.35(2H, m), 1.50-1.88(8H, m), 3.30(2H, t,  $J=6.3\text{Hz}$ ), 4.13(3H, s), 6.34(1H

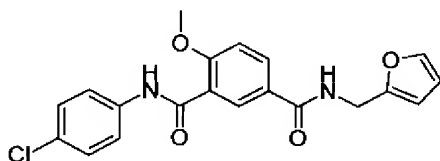
, bs), 7.13(2H, d, J=8.9Hz), 7.34(2H, d, J=8.9Hz), 7.63(2H, d, J=8.9Hz), 8.17(1H, dd, J=8.9Hz, 2.6Hz), 8.53(1H, d, J=2.6Hz), 9.77(1H, bs)。

[0387] ESI(LC/MSポジティブモード) $m/z$  347, 349( $M+H^+$ );保持時間 3.01分  
(高速液体クロマトグラフィーの条件3)。

[0388] [実施例1-2-17]

N-3-(4-クロロフェニル)-N-1-フラン-2-イルメチル-4-メトキシイソフタラミド  
(化合物1-2-17)の製造

[0389] [化66]



[0390] 実施例1-2-3工程Cに記載の製造方法と同様の操作でN-(4-クロロフェニル)-4-メトキシイソフタル酸とフルフリルアミンを用いて合成した。

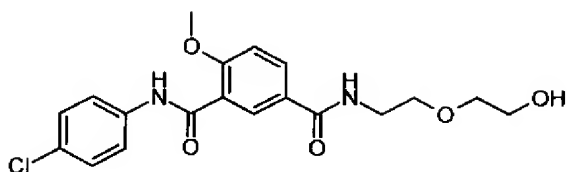
[0391]  $^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.13(3H, s), 4.64(2H, d, J=5.3Hz), 6.20-6.33(1H, m), 6.38(1H, dd, J=3.0Hz, 2.0Hz), 6.60(1H, bs), 7.13(1H, d, J=8.9Hz), 7.33(2H, d, J=8.9Hz), 7.38(1H, dd, J=1.8Hz, 0.8Hz), 7.61(2H, d, J=8.9Hz), 8.18(1H, dd, J=8.9Hz, 2.4Hz), 8.55(1H, d, J=2.4Hz), 9.74(1H, bs)。

[0392] ESI(LC/MSポジティブモード) $m/z$  385, 387( $M+H^+$ );保持時間 3.08分  
(高速液体クロマトグラフィーの条件3)。

[0393] [実施例1-2-18]

N-3-(4-クロロフェニル)-N-1-[2-(2-ヒドロキシエトキシ)-エチル]-4-メトキシイソフタラミド(化合物1-2-18)の製造

[0394] [化67]



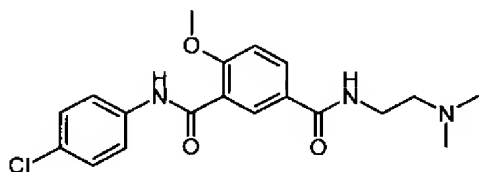
[0395] 実施例1-2-3工程Cに記載の製造方法と同様の操作でN-(4-クロロフェニル)-4-メトキシイソフタル酸と2-(2-アミノエトキシ)エタノールを用いて合成した。

[0396] ESI(LC/MSポジティブモード) $m/z$  393, 395 ( $M+H^+$ ); 保持時間 2.44分 (高速液体クロマトグラフィーの条件3)。

[0397] [実施例1-2-19]

N-3-(4-クロロフェニル)-N'-1-(2-ジメチルアミノエチル)-4-メトキシイソフタラミド(化合物1-2-19)の製造

[0398] [化68]



[0399] 実施例1-2-3工程Cに記載の製造方法と同様の操作でN-(4-クロロフェニル)-4-メトキシイソフタル酸とN,N-ジメチルエチレンジアミンを用いて合成した。

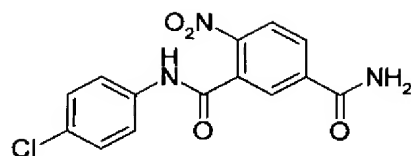
[0400]  $^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.51 (2H, t,  $J=5.5\text{Hz}$ ), 3.53 (2H, dd,  $J=11.2\text{Hz}$ ,  $5.5\text{Hz}$ ), 4.12 (3H, s), 6.89 (1H, bs), 7.12 (1H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.33 (2H, d,  $J=8.9\text{Hz}$ ), 7.63 (2H, d,  $J=8.9\text{Hz}$ ), 8.15 (1H, dd,  $J=8.6\text{Hz}$ ,  $2.3\text{Hz}$ ), 8.58 (1H, d,  $J=2.3\text{Hz}$ ), 9.74 (1H, bs)。

[0401] ESI(LC/MSポジティブモード) $m/z$  376, 378 ( $M+H^+$ ); 保持時間 2.63分 (高速液体クロマトグラフィーの条件3)。

[0402] [実施例1-2-20]

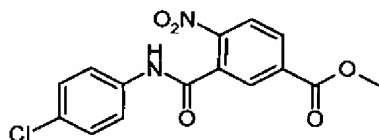
4-ニトロ-3-N-(4-クロロフェニル)-イソフタラミド(化合物1-2-20)の製造

[0403] [化69]

[0404] 工程A

N-(4-クロロフェニル)-4-ニトロイソフタミン酸メチルの調製

[0405] [化70]



[0406] 5-(メキシカルボニル)-2-ニトロ安息香酸(CAS登録番号:76143-33-4)1.50gとN, N-ジメチルホルムアミド0.05mLをジクロロメタン150mLに溶解し、0℃に冷却した。この溶液に塩化オキサリル0.87mLを少しずつ加え、0℃で30分撹拌した後室温で13時間撹拌した。反応液を減圧下留去し乾燥することにより得られた淡黄色固体を、ジクロロメタン150mLに溶解し、この溶液に4-クロロアニリン0.94gとN, N-ジイソプロピルエチルアミン3.57mLをジクロロメタン25mLに溶解した溶液を少しずつ加えた。室温で2時間半撹拌後、飽和塩化アンモニウム水溶液100mLを加え有機層を分離し、水層をジクロロメタン50mLで2回抽出した。各有機層をあわせた後、有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液50mLで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。無水硫酸ナトリウムはろ別後、ジクロロメタンで洗浄した。ろ液及び洗液をあわせ、ジクロロメタンを減圧下留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。得られた固体は、減圧下乾燥し、N-(4-クロロフェニル)-4-ニトロイソフタミン酸メチル1.82g(81%)を得た。

[0407]  $^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.00(3H, s), 7.36(2H, d,  $J=8.9\text{Hz}$ ), 7.55(2H, d,  $J=8.9\text{Hz}$ ), 7.66(1H, bs), 8.14(1H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 8.25-

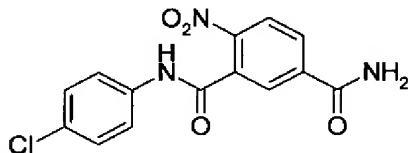
8. 29(2H, m)。

[0408] EI(ポジティブモード)  $m/z$  334( $M^+$ )。

[0409] 工程B

4-ニトロ-3-N-(4-クロロフェニル)-イソフタラミドの調製

[0410] [化71]



[0411] 工程Aで得られたN-(4-クロロフェニル)-4-ニトロイソフタミン酸メチル220mgを7Mアンモニアメタノール溶液10mLに溶解させ、反応容器を封管した後、攪拌しながら80℃で36時間加熱した。反応液を減圧下濃縮することにより得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。得られた固体は、減圧下乾燥し、4-ニトロ-3-N-(4-クロロフェニル)-イソフタラミド48mg(23%)を得た。

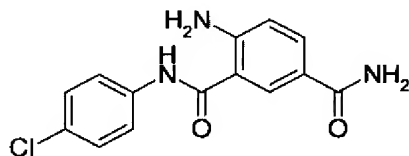
[0412]  $^1\text{H-NMR}$ (270MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  7.45(2H, d,  $J=8.9\text{Hz}$ ), 7.72(2H, d,  $J=8.9\text{Hz}$ ), 7.83(1H, bs), 8.16–8.26(3H, m), 8.39(1H, bs), 11.00(1H, bs)。

[0413] ESI(LC/MSポジティブモード)  $m/z$  320, 322( $M+H^+$ ); 保持時間 3.00分(高速液体クロマトグラフィーの条件1)。

[0414] [実施例1-2-21]

4-アミノ-3-N-(4-クロロフェニル)-イソフタラミド(化合物1-2-21)の製造

[0415] [化72]



[0416] 実施例1-2-20で得られた4-ニトロ-3-N-(4-クロロフェニル)-イソフタラミド46

mgをメタノール7mLに溶解させ、この溶液に酸化白金10mgを加え、水素雰囲気下、室温で30分攪拌した。反応液をろ過して不溶物を除き、得られたろ液を減圧下濃縮した。得られた固体は、減圧下乾燥し、4-アミノ-3-N-(4-クロロフェニル)-イソフタラミド41mg(99%)を得た。

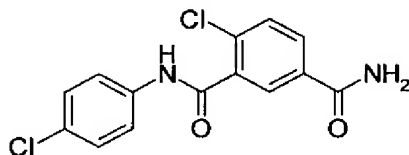
[0417]  $^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  6.73–6.76(3H, m), 7.07(1H, bs), 7.41(2H, d,  $J=8.9\text{Hz}$ ), 7.64(1H, bs), 7.51–7.76(3H, m), 8.17(1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 10.24(1H, bs)。

[0418] ESI(LC/MSポジティブモード)  $m/z$  290, 292( $M+H^+$ ); 保持時間 2.78分 (高速液体クロマトグラフィーの条件1)。

[0419] [実施例1-2-22]

4-クロロ-3-N-(4-クロロフェニル)-イソフタラミド(化合物1-2-22)の製造

[0420] [化73]



[0421] 実施例1-2-21で得られた4-アミノ-3-N-(4-クロロフェニル)-イソフタラミド25mgをテトラヒドロフラン2mL、酢酸1.5mL、精製水0.5mLの混合溶媒に溶解させ、この溶液に亜硝酸ナトリウム12mgを加えた。反応液を室温で30分攪拌した後、塩化第一銅100mgを加え、さらに70°Cで15時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液20mLを加え、酢酸エチル50mLで2回抽出した。各有機層をあわせた後、有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液20mLで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。無水硫酸ナトリウムはろ別後、酢酸エチルで洗浄した。ろ液及び洗液をあわせ、酢酸エチルを減圧下留去し、得られた残留物をWaters社製996-600E勾配高速液体クロマトグラフィーを備えたマイクロマス(micromass社製ZMD)を用いて精製し、得られた固体は、減圧下乾燥し、4-クロロ-3-N-(4-クロロフェニル)-イソフタラミド11mg(41%)を得た。



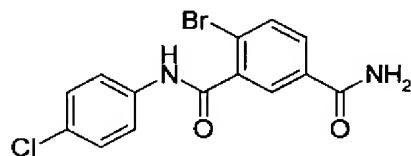
[0422]  $^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.37 (2H, d,  $J=8.9\text{Hz}$ ), 7.63 (1H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 7.69 (2H, d,  $J=8.9\text{Hz}$ ), 7.97 (1H, dd,  $J=8.2\text{Hz}$ ,  $2.3\text{Hz}$ ), 8.07 (1H, d,  $J=2.3\text{Hz}$ ).

[0423] ESI (LC/MSポジティブモード) 309, 311 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ); 保持時間 3.04分 (高速液体クロマトグラフィーの条件1)。

[0424] [実施例1-2-23]

4-ブロモ-3-N-(4-クロロフェニル)-イソフタラミド (化合物1-2-23) の製造

[0425] [化74]



[0426] 実施例1-1-22に記載の製造方法と同様の操作で4-アミノ-3-N-(4-クロロフェニル)-イソフタラミドと臭化第一銅から合成した。

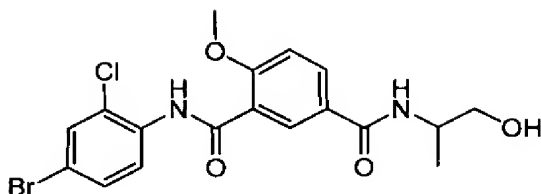
[0427]  $^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.37 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.68 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.80 (1H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 7.88 (1H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 8.02 (1H, bs).

[0428] ESI (LC/MSポジティブモード)  $m/z$  353, 355 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ); 保持時間 3.00分 (高速液体クロマトグラフィーの条件1)。

[0429] [実施例1-2-24]

$\text{N}^3$ -(4-ブロモ-2-クロロフェニル)- $\text{N}^1$ -(2-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)-4-メトキシ-イソフタラミド (化合物1-2-24) の製造

[0430] [化75]



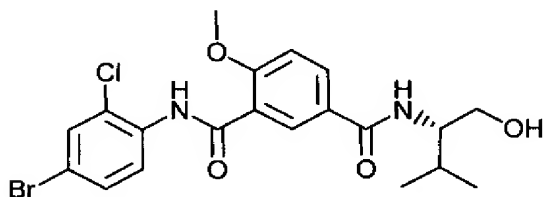
[0431] 実施例1-2-3工程Cに記載の製造方法と同様の操作でN-(2-クロロ-4-ブロモフェニル)-4-メキシイソフタル酸と(±)-2-アミノ-1-プロパノールを用いて合成した。

[0432] ESI(LC/MSポジティブモード) $m/z$  441, 443, 445 ( $M+H^+$ ); 保持時間 3.36分(高速液体クロマトグラフィーの条件1)。

[0433] [実施例1-2-25]

$N^3$ -(4-ブロモ-2-クロロフェニル)- $N^1$ -((S)-1-ヒドロキシメチル-2-メチル-プロピル)-4-メキシイソフタラミド(化合物1-2-25)の製造

[0434] [化76]



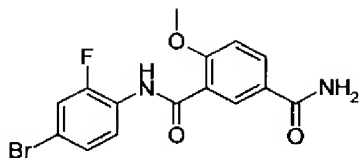
[0435] 実施例1-2-3工程Cに記載の製造方法と同様の操作でN-(2-クロロ-4-ブロモフェニル)-4-メキシイソフタル酸と(S)-(+)-2-アミノ-3-メチルブタノールを用いて合成した。

[0436] ESI(LC/MSポジティブモード) $m/z$  469, 471, 473 ( $M+H^+$ ); 保持時間 3.67分(高速液体クロマトグラフィーの条件1)。

[0437] [実施例1-3-1]

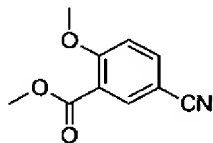
3-N-(4-ブロモ-2-フルオロフェニル)-4-メキシイソフタラミド(化合物1-3-1)の製造

[0438] [化77]

[0439] 工程A

5-シアノ-2-メキシ安息香酸メチルの調製(CAS登録番号: 40757-12-8)

[0440] [化78]



[0441] 実施例1-1-1工程Aで調製した5-ブロモ-2-メキシ安息香酸メチル29. 3gとシアン化亜鉛33. 1gをN, N-ジメチルホルムアミド650mLに溶解した。N, N-ジメチルホルムアミドを減圧下脱気した後、反応容器中を窒素で置換した。テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム9. 8gを加えた後、再びN, N-ジメチルホルムアミドを減圧下脱気し、反応容器中をアルゴンで置換した。この溶液を100℃で2時間攪拌した後、溶媒を減圧下留去し、得られた残留物を酢酸エチルに溶解した。不溶物はろ過により除去し、酢酸エチルで洗浄した。ろ液及び洗液をあわせ、水を加えた後、有機層を分離した。水層は酢酸エチルで2回抽出した。各有機層をあわせた後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。無水硫酸ナトリウムはろ別後、酢酸エチルで洗浄した。ろ液及び洗液をあわせ、酢酸エチルを減圧下留去し、得られた残留物をジエチルエーテルで洗浄した。得られた固体は、減圧下乾燥し、5-シアノ-2-メキシ安息香酸メチル13. 5g(42%)を得た。母液及び洗液は合わせて濃縮した後、得られた残渣をn-ブチルメチルエーテルから再結晶化した。得られた結晶はろ別後、n-ヘキサンとジエチルエーテルの1:1混合溶媒で洗浄後、減圧下乾燥し、5-シアノ-2-メキシ安息香酸メチル4. 6g(14%)を得た。

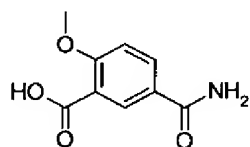
[0442]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.92 (3H, s), 3.98 (3H, s), 7.06 (1H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.76 (1H, dd,  $J=8.6\text{Hz}$ , 2.3Hz), 8.11 (1H, d,  $J=2.3\text{Hz}$ ).

[0443] ESI(LC/MSポジティブモード)  $m/z$  192 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ); 保持時間 2.56分 (高速液体クロマトグラフィーの条件1)。

[0444] 工程B

6-メトキシイソフタラミン酸の調製 (CAS登録番号: 89366-41-6)

[0445] [化79]



[0446] 工程Aで調製した5-シアノ-2-メトキシ安息香酸メチル2gをジメチルスルホキシド24mLに溶解し1M水酸化ナトリウム水溶液12mLを加えた。80℃で4時間半撈拌した後、氷浴中で冷却し、1M塩酸10mLを用いてpHを約4に調整した。この溶液を水200mLで希釈し冷蔵庫で数時間冷却した。生じた析出物はろ別、冷水で洗浄後、五酸化二りん上減圧下乾燥し、6-メトキシイソフタラミン酸1.3g (63%)を得た。

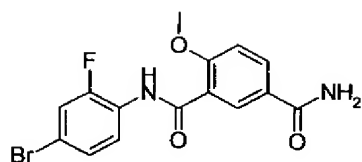
[0447]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  3.89 (3H, s), 7.18 (1H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.28 (1H, bs), 7.97 (1H, bs), 8.02 (1H, dd,  $J=8.6\text{Hz}$ , 2.3Hz), 8.18 (1H, d,  $J=2.3\text{Hz}$ ), 12.80 (1H, s)。

[0448] ESI(LC/MSポジティブモード)  $m/z$  196 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ); 保持時間 0.55分 (高速液体クロマトグラフィーの条件1)。

[0449] 工程C

3-N-(4-ブromo-2-フルオロフェニル)-4-メトキシイソフタラミド (化合物1-3-1) の調製

[0450] [化80]



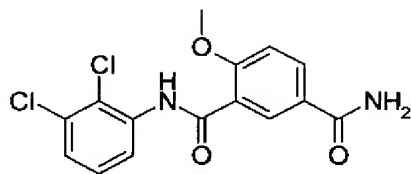
[0451] N-シクロヘキシルカルボジイミド-N'-プロピルオキシメチルポリスチレン (PS-カルボジイミド) (1. 24mmol/g) 202mgに工程Bで調製した6-メトキシイソフタラミン酸のN, N-ジメチルホルムアミド溶液 (0. 25モル) 0. 5mL、ベンゾトリアゾール-1-オール1水和物のN, N-ジメチルホルムアミド溶液 (0. 25M) 0. 75mL及び4-ブromo-2-フルオロアニリン20mgを加えた。この混合物を室温で16時間振とうした後、60℃で24時間振とうした。マクロポラス トリエチルアンモニウム メチルポリスチレンカーボネート (MP-カーボネート) (2. 64mmol/g) 213mg及びN, N-ジメチルホルムアミド0. 5mLを加え、室温で12時間振とうした。ポリスチレン固相担持試薬をろ別、N, N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、ジクロロメタンで順次洗浄した後、ろ液及び洗液をあわせ濃縮した。得られた残渣をWaters社製996-600E勾配高速液体クロマトグラフィーを備えたマイクロマス (micromass社製ZMD) を用いて精製し、3-N-(4-ブromo-2-フルオロフェニル)-4-メトキシイソフタラミド9mg (22%) を得た。

[0452] ESI (LC/MSポジティブモード)  $m/z$  367, 369 ( $M+H^+$ ); 保持時間 3. 14分 (高速液体クロマトグラフィーの条件1)。

[0453] [実施例1-3-2]

3-N-(2, 3-ジクロロフェニル)-4-メトキシイソフタラミド (化合物1-3-2) の製造

[0454] [化81]



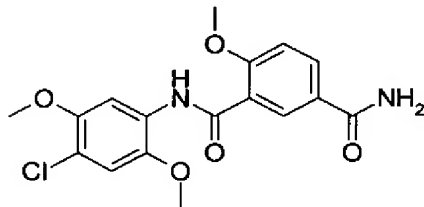
[0455] 実施例1-3-1工程Cに記載の製造方法と同様の操作で6-メトキシイソフタラミン酸と2, 3-ジクロロアニリンから合成した。

[0456] ESI(LC/MSポジティブモード) $m/z$  339, 341, 343( $M+H^+$ ); 3. 24分(高速液体クロマトグラフィーの条件1)。

[0457] [実施例1-3-3]

3-N-(4-クロロ-2, 5-ジメトキシフェニル)-4-メトキシイソフタラミド(化合物1-3-3)の製造

[0458] [化82]



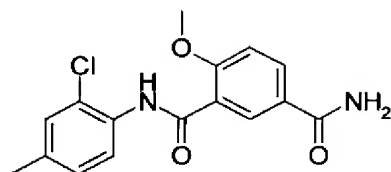
[0459] 実施例1-3-1工程Cに記載の製造方法と同様の操作で6-メトキシイソフタラミン酸と4-クロロ-2, 5-ジメトキシアニリンから合成した。

[0460] ESI(LC/MSポジティブモード) $m/z$  365, 367( $M+H^+$ ); 保持時間 3. 09分(高速液体クロマトグラフィーの条件1)。

[0461] [実施例1-3-4]

N-3-(2-クロロ-4-メチルフェニル)-4-メトキシイソフタラミド(化合物1-3-4)の製造

[0462] [化83]



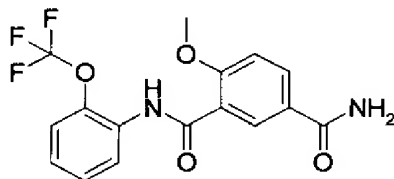
[0463] 実施例1-3-1工程Cに記載の製造方法と同様の操作で6-メトキシイソフタラミン酸と2-クロロ-4-メチルアニリンから合成した。

[0464] ESI(LC/MSポジティブモード) $m/z$  319, 321 ( $M+H^+$ ); 保持時間 3.23分 (高速液体クロマトグラフィーの条件1)。

[0465] [実施例1-3-5]

4-メトキシ-3-N-(2-トリフルオロメトキシフェニル)イソフタラミド(化合物1-3-5)の製造

[0466] [化84]



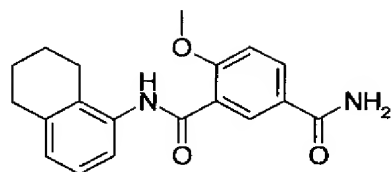
[0467] 実施例1-3-1工程Cに記載の製造方法と同様の操作で6-メトキシイソフタラミン酸と2-トリフルオロメトキシアニリンから合成した。

[0468] ESI(LC/MSポジティブモード) $m/z$  355 ( $M+H^+$ ); 保持時間 3.22分 (高速液体クロマトグラフィーの条件1)。

[0469] [実施例1-3-6]

4-メトキシ-3-N-(5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-1-イル)イソフタラミド(化合物1-3-6)の製造

[0470] [化85]



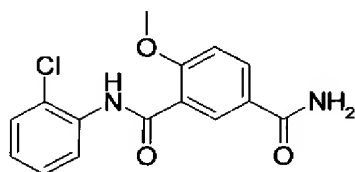
[0471] 実施例1-3-1工程Cに記載の製造方法と同様の操作で6-メトキシイソフタラミン酸と1-アミノ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレンから合成した。

[0472] ESI(LC/MSポジティブモード)  $m/z$  325 ( $M+H^+$ ); 保持時間 3.21分(高速液体クロマトグラフィーの条件1)。

[0473] [実施例1-3-7]

3-N-(2-クロロフェニル)-4-メトキシイソフタラミド(化合物1-3-7)の製造

[0474] [化86]



[0475] 実施例1-3-1工程Cに記載の製造方法と同様の操作で6-メトキシイソフタラミン酸と2-クロロアニリンから合成した。

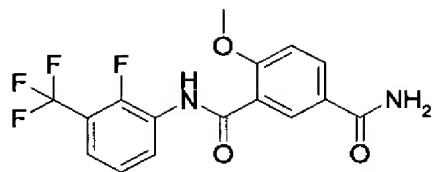
[0476] ESI(LC/MSポジティブモード)  $m/z$  305, 307 ( $M+H^+$ ); 保持時間: 2.95分(高速液体クロマトグラフィーの条件1)。

[0477] [実施例1-3-8]

3-N-(2-フルオロ-3-トリフルオロメチルフェニル)-4-メトキシイソフタラミド(化合物1-3-8)の製造



[0478] [化87]



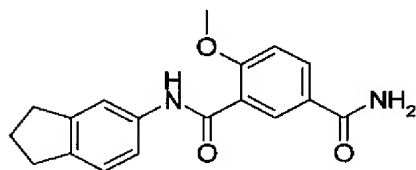
[0479] 実施例1-3-1工程Cに記載の製造方法と同様の操作で6-メトキシイソフタラミン酸と2-フルオロ-3-トリフルオロメチルアニリンから合成した。

[0480] ESI(LC/MSポジティブモード) $m/z$  357( $M+H^+$ );保持時間 3.19分(高速液体クロマトグラフィーの条件1)。

[0481] [実施例1-3-9]

3-N-インダン-5-イル-4-メトキシイソフタラミド(化合物1-3-9)の製造

[0482] [化88]



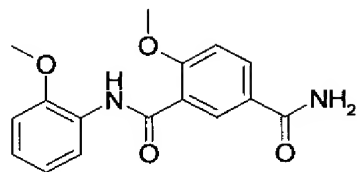
[0483] 実施例1-3-1工程Cに記載の製造方法と同様の操作で6-メトキシイソフタラミン酸とインダン-4-イルアミンから合成した。

[0484] ESI(LC/MSポジティブモード) $m/z$  311( $M+H^+$ );保持時間 3.10分(高速液体クロマトグラフィーの条件1)。

[0485] [実施例1-3-10]

4-メトキシ-3-N-(2-メトキシフェニル)イソフタラミド(化合物1-3-10)の製造

[0486] [化89]



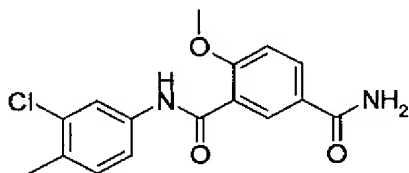
[0487] 実施例1-3-1工程Cに記載の製造方法と同様の操作で6-メトキシイソフタラミン酸と2-メトキシアニリンから合成した。

[0488] ESI(LC/MSポジティブモード) $m/z$  301 ( $M+H^+$ ); 保持時間 3.53分(高速液体クロマトグラフィーの条件1)。

[0489] [実施例1-3-11]

3-N-(3-クロロ-4-メチルフェニル)-4-メトキシイソフタラミド(化合物1-3-11)の製造

[0490] [化90]



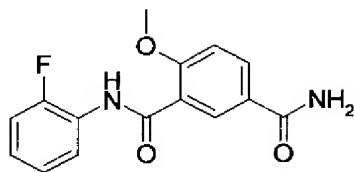
[0491] 実施例1-3-1工程Cに記載の製造方法と同様の操作で6-メトキシイソフタラミン酸と3-クロロ-4-メチルアニリンから合成した。

[0492] ESI(LC/MSポジティブモード) $m/z$  319, 321 ( $M+H^+$ ); 保持時間 3.98分(高速液体クロマトグラフィーの条件1)。

[0493] [実施例1-3-12]

3-N-(2-フルオロフェニル)-4-メトキシイソフタラミド(化合物1-3-12)の製造

[0494] [化91]



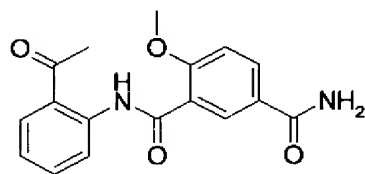
[0495] 実施例1-3-1工程Cに記載の製造方法と同様の操作で6-メトキシイソフタラミン酸と2-フルオロアニリンから合成した。

[0496] ESI(LC/MSポジティブモード) $m/z$  289( $M+H^+$ ); 保持時間 2.73分(高速液体クロマトグラフィーの条件1)

[実施例1-3-13]

3-N-(2-アセチルフェニル)-4-メトキシイソフタラミド(化合物1-3-13)の製造

[0497] [化92]



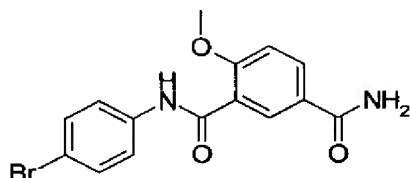
[0498] 実施例1-3-1工程Cに記載の製造方法と同様の操作で6-メトキシイソフタラミン酸と2-アセチルアニリンから合成した。

[0499] ESI(LC/MSポジティブモード) $m/z$  313( $M+H^+$ ); 保持時間 2.80分(高速液体クロマトグラフィーの条件1)。

[0500] [実施例1-3-14]

3-N-(4-ブロモフェニル)-4-メトキシイソフタラミド(化合物1-3-14)の製造

[0501] [化93]



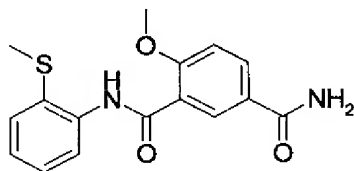
[0502] 実施例1-3-1工程Cに記載の製造方法と同様の操作で6-メトキシイソフタラミン酸と4-ブロモアニリンから合成した。

[0503] ESI(LC/MSポジティブモード) $m/z$  349, 351 ( $M+H^+$ ); 保持時間 2.95分 (高速液体クロマトグラフィーの条件1)。

[0504] [実施例1-3-15]

4-メトキシ-3-N-(2-メチルスルファニルフェニル)イソフタラミド(化合物1-3-15)の製造

[0505] [化94]



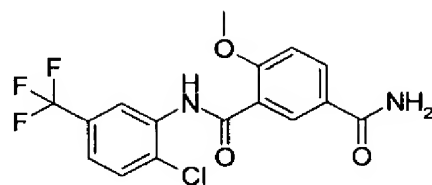
[0506] 実施例1-3-1工程Cに記載の製造方法と同様の操作で6-メトキシイソフタラミン酸と(2-アミノ)フェニルメチルスルフィドから合成した。

[0507] ESI(LC/MSポジティブモード) $m/z$  317 ( $M+H^+$ ); 保持時間 3.02分 (高速液体クロマトグラフィーの条件1)。

[0508] [実施例1-3-16]

3-N-(2-クロロ-5-トリフルオロメチルフェニル)-4-メトキシイソフタラミド(化合物1-3-16)の製造

[0509] [化95]



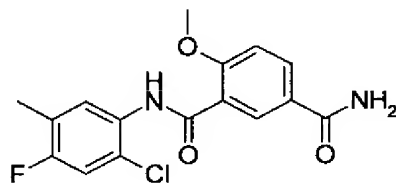
[0510] 実施例1-3-1工程Cに記載の製造方法と同様の操作で6-メトキシイソフタラミン酸と2-クロロ-5-トリフルオロメチルアニリンから合成した。

[0511] ESI(LC/MSポジティブモード) $m/z$  373, 375 ( $M+H^+$ ); 保持時間 3.30分 (高速液体クロマトグラフィーの条件1)。

[0512] [実施例1-3-17]

3-N-(2-クロロ-4-フルオロ-5-メチルフェニル)-4-メトキシイソフタラミド (化合物1-3-17) の製造

[0513] [化96]



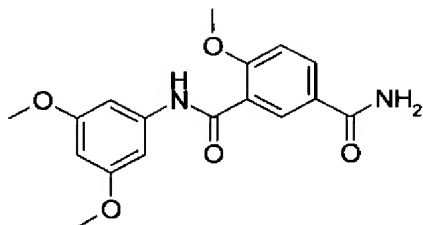
[0514] 実施例1-3-1工程Cに記載の製造方法と同様の操作で6-メトキシイソフタラミン酸と2-クロロ-4-フルオロ-5-メチルアニリンから合成した。

[0515] ESI(LC/MSポジティブモード) $m/z$  337, 339 ( $M+H^+$ ); 保持時間 3.21分 (高速液体クロマトグラフィーの条件1)

[実施例1-3-18]

3-N-(3,5-ジメトキシフェニル)-4-メトキシイソフタラミド (化合物1-3-18) の製造

[0516] [化97]



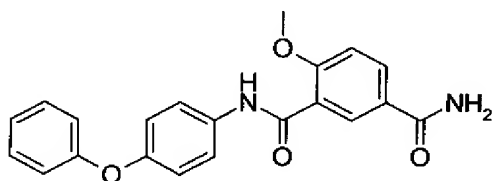
[0517] 実施例1-3-1工程Cに記載の製造方法と同様の操作で6-メトキシイソフタラミン酸と3, 5-ジメトキシアニリンから合成した。

[0518] ESI(LC/MSポジティブモード) $m/z$  331( $M+H^+$ ); 保持時間 3.43分(高速液体クロマトグラフィーの条件1)。

[0519] [実施例1-3-19]

4-メトキシ-3-N-(4-フェノキシフェニル)イソフタラミド(化合物1-3-19)の製造

[0520] [化98]



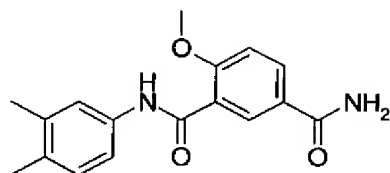
[0521] 実施例1-3-1工程Cに記載の製造方法と同様の操作で6-メトキシイソフタラミン酸と4-フェノキシアニリンから合成した。

[0522] ESI(LC/MSポジティブモード) $m/z$  363( $M+H^+$ ); 保持時間 3.31分(高速液体クロマトグラフィーの条件1)。

[0523] [実施例1-3-20]

3-N-(3, 4-ジメチルフェニル)-4-メトキシイソフタラミド(化合物1-3-20)の製造

[0524] [化99]



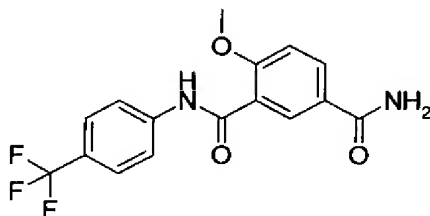
[0525] 実施例1-3-1工程Cに記載の製造方法と同様の操作で6-メトキシイソフタラミン酸と3, 4-ジメチルアニリンから合成した。

[0526] ESI(LC/MSポジティブモード) $m/z$  299( $M+H^+$ );保持時間 3.01分(高速液体クロマトグラフィーの条件1)。

[0527] [実施例1-3-21]

4-メトキシ-3-N-(4-トリフルオロメチルフェニル)イソフタラミド(化合物1-3-21)の製造

[0528] [化100]



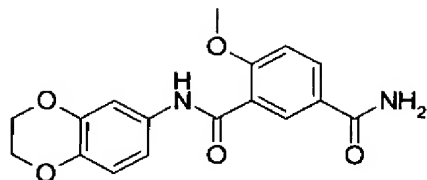
[0529] 実施例1-3-1工程Cに記載の製造方法と同様の操作で6-メトキシイソフタラミン酸と4-トリフルオロメチルアニリンから合成した。

[0530] ESI(LC/MSポジティブモード) $m/z$  339( $M+H^+$ );保持時間 3.09分(高速液体クロマトグラフィーの条件1)。

[0531] [実施例1-3-22]

3-N-(2, 3-ジヒドロベンゾ[1, 4]ジオキシノン-6-イル)-4-メトキシイソフタラミド(化合物1-3-22)の製造

[0532] [化101]



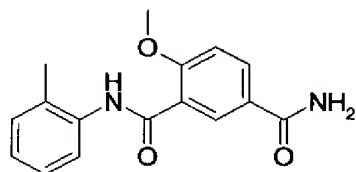
[0533] 実施例1-3-1工程Cに記載の製造方法と同様の操作で6-メトキシイソフタラミン酸と2, 3-ジヒドロベンゾ[1, 4]ジオキシン-6-イルアミンから合成した。

[0534] ESI(LC/MSポジティブモード) $m/z$  329( $M+H^+$ ); 保持時間 2.60分(高速液体クロマトグラフィーの条件1)。

[0535] [実施例1-3-23]

4-メトキシ-3-N- $\alpha$ -トリルイソフタラミド(化合物1-3-23)の製造

[0536] [化102]



[0537] 実施例1-3-1工程Cに記載の製造方法と同様の操作で6-メトキシイソフタラミン酸と2-メチルアニリンから合成した。

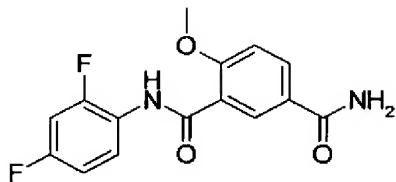
[0538] ESI(LC/MSポジティブモード) $m/z$  285( $M+H^+$ ); 保持時間 3.49分(高速液体クロマトグラフィーの条件1)。

[0539] [実施例1-3-24]

3-N-(2, 4-ジフルオロフェニル)-4-メトキシイソフタラミド(化合物1-3-24)の製造



[0540] [化103]



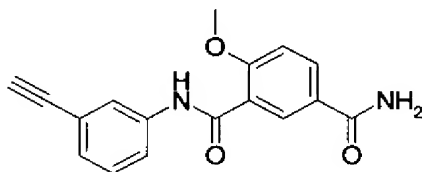
[0541] 実施例1-3-1工程Cに記載の製造方法と同様の操作で6-メトキシイソフタラミン酸と2, 4-ジフルオロアニリンから合成した。

[0542] ESI(LC/MSポジティブモード) $m/z$  307( $M+H^+$ );保持時間 2.79分(高速液体クロマトグラフィーの条件1)。

[0543] [実施例1-3-25]

3-N-(3-エチニルフェニル)-4-メトキシイソフタラミド(化合物1-3-25)の製造

[0544] [化104]



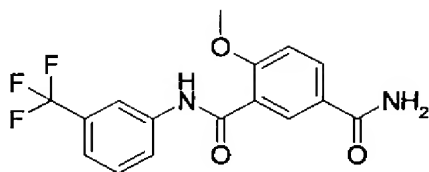
[0545] 実施例1-3-1工程Cに記載の製造方法と同様の操作で6-メトキシイソフタラミン酸と3-エチニルアニリンから合成した。

[0546] ESI(LC/MSポジティブモード) $m/z$  295( $M+H^+$ );保持時間 2.89分(高速液体クロマトグラフィーの条件1)。

[0547] [実施例1-3-26]

4-メトキシ-3-N-(3-トリフルオロメチルフェニル)イソフタラミド(化合物1-3-26)の製造

[0548] [化105]



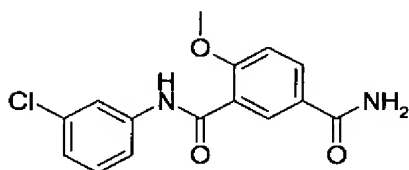
[0549] 実施例1-3-1工程Cに記載の製造方法と同様の操作で6-メトキシイソフタラミン酸と3-トリフルオロメチルアニリンから合成した。

[0550] ESI(LC/MSポジティブモード) $m/z$  339( $M+H^+$ );保持時間 3.05分(高速液体クロマトグラフィーの条件1)。

[0551] [実施例1-3-27]

3-N-(3-クロロフェニル)-4-メトキシイソフタラミド(化合物1-3-27)の製造

[0552] [化106]



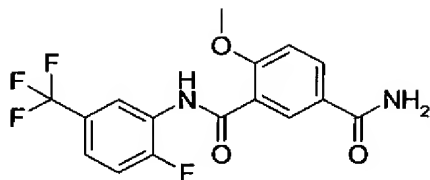
[0553] 実施例1-3-1工程Cに記載の製造方法と同様の操作で6-メトキシイソフタラミン酸と3-クロロアニリンから合成した。

[0554] ESI(LC/MSポジティブモード) $m/z$  305, 307( $M+H^+$ );保持時間 2.90分(高速液体クロマトグラフィーの条件1)。

[0555] [実施例1-3-28]

3-N-(2-フルオロ-5-トリフルオロメチルフェニル)-4-メトキシイソフタラミド(化合物1-3-28)の製造

[0556] [化107]



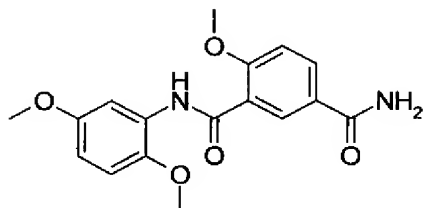
[0557] 実施例1-3-1工程Cに記載の製造方法と同様の操作で6-メトキシイソフタラミン酸と2-フルオロ-5-トリフルオロメチルアニリンから合成した。

[0558] ESI(LC/MSポジティブモード) $m/z$  357( $M+H^+$ );保持時間 3.19分(高速液体クロマトグラフィーの条件1)。

[0559] [実施例1-3-29]

3-N-(2, 5-ジメトキシフェニル)-4-メトキシイソフタラミド(化合物1-3-29)の製造

[0560] [化108]



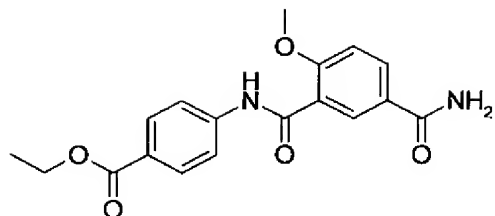
[0561] 実施例1-3-1工程Cに記載の製造方法と同様の操作で6-メトキシイソフタラミン酸と2, 5-ジメトキシアニリンから合成した。

[0562] ESI(LC/MSポジティブモード) $m/z$  331( $M+H^+$ );保持時間 2.89分(高速液体クロマトグラフィーの条件1)。

[0563] [実施例1-3-30]

4-(5-カルバモイル-2-メトキシベンゾイルアミノ)安息香酸エチルエステル(化合物1-3-30)の製造

[0564] [化109]



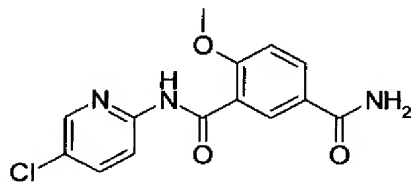
[0565] 実施例1-3-1工程Cに記載の製造方法と同様の操作で6-メトキシイソフタラミン酸と4-アミノ安息香酸エチルから合成した。

[0566] ESI(LC/MSポジティブモード) $m/z$  343( $M+H^+$ );保持時間 2.92分(高速液体クロマトグラフィーの条件1)。

[0567] [実施例1-3-31]

3-N-(5-クロロピリジン-2-イル)-4-メトキシイソフタラミド(化合物1-3-31)の製造

[0568] [化110]



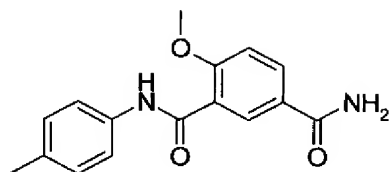
[0569] 実施例1-3-1工程Cに記載の製造方法と同様の操作で6-メトキシイソフタラミン酸と2-アミノ-5-クロロピリジンから合成した。

[0570] ESI(LC/MSポジティブモード)306, 308( $M+H^+$ );保持時間 2.77分(高速液体クロマトグラフィーの条件1)。

[0571] [実施例1-3-32]

4-メトキシ-3-N-(4-トリル)イソフタラミド(化合物1-3-32)の製造

[0572] [化111]



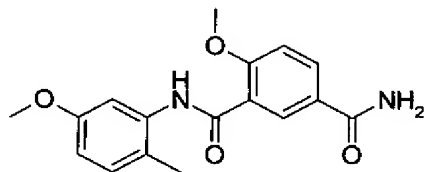
[0573] 実施例1-3-1工程Cに記載の製造方法と同様の操作で6-メトキシイソフタラミン酸と4-メチルアニリンから合成した。

[0574] ESI(LC/MSポジティブモード) 285 ( $M+H^+$ ); 保持時間 2.77分(高速液体クロマトグラフィーの条件1)。

[0575] [実施例1-3-33]

4-メトキシ-3-N-(5-メトキシ-2-メチルフェニル)イソフタラミド(化合物1-3-33)の製造

[0576] [化112]



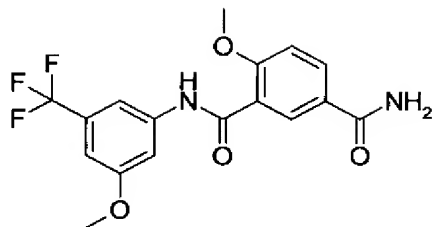
[0577] 実施例1-3-1工程Cに記載の製造方法と同様の操作で6-メトキシイソフタラミン酸と5-メトキシ-2-メチルアニリンから合成した。

[0578] ESI(LC/MSポジティブモード) 315 ( $M+H^+$ ); 保持時間 2.79分(高速液体クロマトグラフィーの条件1)。

[0579] [実施例1-3-34]

4-メトキシ-3-N-(3-メトキシ-5-トリフルオロメチルフェニル)イソフタラミド(化合物1-3-34)の製造

[0580] [化113]



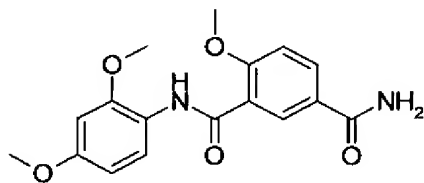
[0581] 実施例1-3-1工程Cに記載の製造方法と同様の操作で6-メトキシイソフタラミン酸と3-メトキシ-5-トリフルオロメチルアニリンから合成した。

[0582] ESI(LC/MSポジティブモード) 369 ( $M+H^+$ ); 保持時間 3.17分(高速液体クロマトグラフィーの条件1)。

[0583] [実施例1-3-35]

3-N-(2, 4-ジメトキシフェニル)-4-メトキシイソフタラミド(化合物1-3-35)の製造

[0584] [化114]



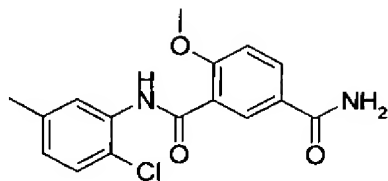
[0585] 実施例1-3-1工程Cに記載の製造方法と同様の操作で6-メトキシイソフタラミン酸と2, 4-ジメトキシアニリンから合成した。

[0586] ESI(LC/MSポジティブモード) 331 ( $M+H^+$ ); 保持時間 2.77分(高速液体クロマトグラフィーの条件1)。

[0587] [実施例1-3-36]

3-N-(2-クロロ-5-メチルフェニル)-4-メトキシイソフタラミド(化合物1-3-36)の製造

[0588] [化115]



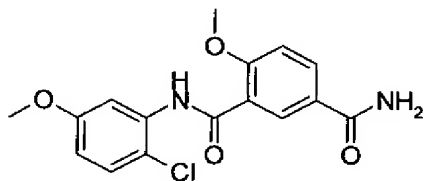
[0589] 実施例1-3-1工程Cに記載の製造方法と同様の操作で6-メトキシイソフタラミン酸と2-クロロ-5-メチルアニリンから合成した。

[0590] ESI(LC/MSポジティブモード) 319, 321 ( $M+H^+$ ); 保持時間 3.18分(高速液体クロマトグラフィーの条件1)。

[0591] [実施例1-3-37]

3-N-(2-クロロ-5-メトキシフェニル)-4-メトキシイソフタラミド(化合物1-3-37)の製造

[0592] [化116]



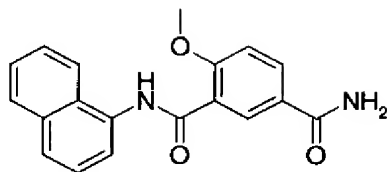
[0593] 実施例1-3-1工程Cに記載の製造方法と同様の操作で6-メトキシイソフタラミン酸と2-クロロ-5-メトキシアニリンから合成した。

[0594] ESI(LC/MSポジティブモード) 335, 337 ( $M+H^+$ ); 保持時間 3.06分(高速液体クロマトグラフィーの条件1)。

[0595] [実施例1-3-38]

4-メトキシ-3-N-ナフタレン-1-イルイソフタラミド(化合物1-3-38)の製造

[0596] [化117]



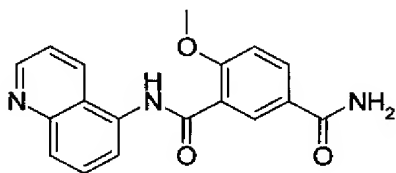
[0597] 実施例1-3-1工程Cに記載の製造方法と同様の操作で6-メトキシイソフタラミン酸と1-ナフタレンアミンから合成した。

[0598] ESI(LC/MSポジティブモード) 321 ( $M+H^+$ ); 保持時間 2.90分(高速液体クロマトグラフィーの条件1)。

[0599] [実施例1-3-39]

4-メトキシ-3-N-キノリン-5-イルイソフタラミド(化合物1-3-39)の製造

[0600] [化118]



[0601] 実施例1-3-1工程Cに記載の製造方法と同様の操作で6-メトキシイソフタラミン酸と5-アミノキノリンから合成した。

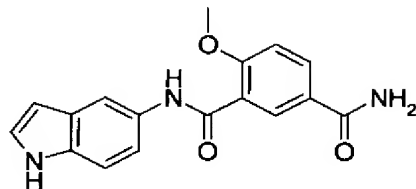
[0602] ESI(LC/MSポジティブモード) 322 ( $M+H^+$ ); 保持時間 2.93分(高速液体クロマトグラフィーの条件5)。

[0603] [実施例1-3-40]

3-N-(1H-インドール-5-イル)-4-メトキシイソフタラミド(化合物1-3-40)の製造



[0604] [化119]



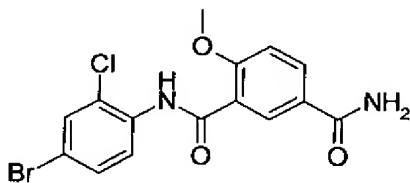
[0605] 実施例1-3-1工程Cに記載の製造方法と同様の操作で6-メトキシイソフタラミン酸と5-アミノインドールから合成した。

[0606] ESI(LC/MSポジティブモード) 310 ( $M+H^+$ ); 保持時間 2.44分(高速液体クロマトグラフィーの条件1)。

[0607] [実施例1-3-41]

3-N-(4-ブロモ-2-クロロフェニル)-4-メトキシイソフタラミド(化合物1-3-41)の製造

[0608] [化120]



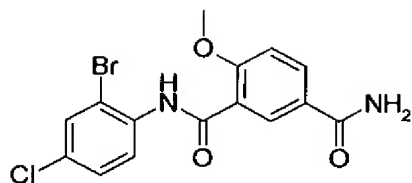
[0609] 実施例1-3-1工程Cに記載の製造方法と同様の操作で6-メトキシイソフタラミン酸と4-ブロモ-2-クロロアニリンから合成した。

[0610] ESI(LC/MSポジティブモード) 383, 385, 387 ( $M+H^+$ ); 保持時間 3.39分(高速液体クロマトグラフィーの条件1)。

[0611] [実施例1-3-42]

3-N-(2-ブロモ-4-クロロフェニル)-4-メトキシイソフタラミド(化合物1-3-42)の製造

[0612] [化121]



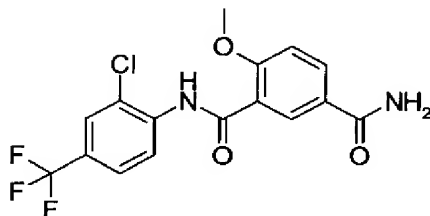
[0613] 実施例1-3-1工程Cに記載の製造方法と同様の操作で6-メトキシイソフタラミン酸と2-ブロモ-4-クロロアニリンから合成した。

[0614] ESI(LC/MSポジティブモード) 383, 385, 387 ( $M+H^+$ ); 保持時間 3.36分(高速液体クロマトグラフィーの条件1)。

[0615] [実施例1-3-43]

3-N-(2-クロロ-4-トリフルオロメチルフェニル)-4-メトキシイソフタラミド(化合物1-3-43)の製造

[0616] [化122]



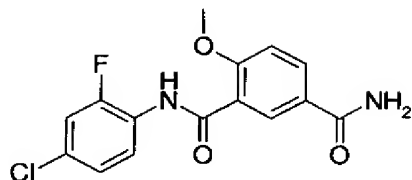
[0617] 実施例1-3-1工程Cに記載の製造方法と同様の操作で6-メトキシイソフタラミン酸と2-クロロ-4-トリフルオロメチルアニリンから合成した。

[0618] ESI(LC/MSポジティブモード) 373, 375 ( $M+H^+$ ); 保持時間 3.47分(高速液体クロマトグラフィーの条件1)。

[0619] [実施例1-3-44]

3-N-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-メトキシイソフタラミド(化合物1-3-44)の製造

[0620] [化123]



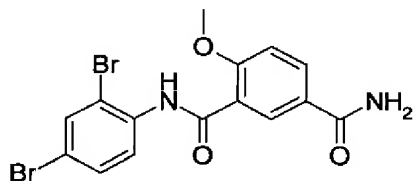
[0621] 実施例1-3-1工程Cに記載の製造方法と同様の操作で6-メトキシイソフタラミン酸と4-クロロ-2-フルオロアニリンから合成した。

[0622] ESI(LC/MSポジティブモード) 323, 325 ( $M+H^+$ ); 保持時間 3.09分(高速液体クロマトグラフィーの条件1)。

[0623] [実施例1-3-45]

3-N-(2, 4-ジブロモフェニル)-4-メトキシイソフタラミド(化合物1-3-45)の製造

[0624] [化124]



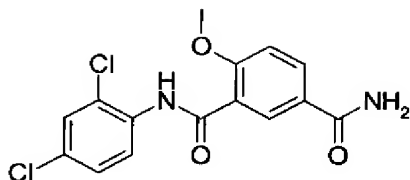
[0625] 実施例1-3-1工程Cに記載の製造方法と同様の操作で6-メトキシイソフタラミン酸と2, 4-ジブロモアニリンから合成した。

[0626] ESI(LC/MSポジティブモード) 427, 429, 431 ( $M+H^+$ ); 保持時間 3.42分(高速液体クロマトグラフィーの条件1)。

[0627] [実施例1-3-46]

3-N-(2, 4-ジクロロフェニル)-4-メトキシイソフタラミド(化合物1-3-46)の製造

[0628] [化125]



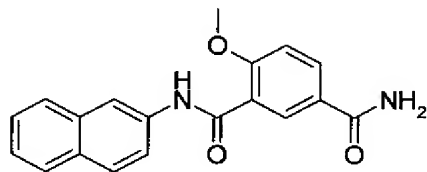
[0629] 実施例1-3-1工程Cに記載の製造方法と同様の操作で6-メトキシイソフタラミン酸と2, 4-ジクロロアニリンから合成した。

[0630] ESI(LC/MSポジティブモード) 339, 341, 343 (M+H<sup>+</sup>); 保持時間 3. 32分 (高速液体クロマトグラフィーの条件1)。

[0631] [実施例1-3-47]

4-メトキシ-3-N-ナフタレン-2-イルイソフタラミド (化合物1-3-47) の製造

[0632] [化126]



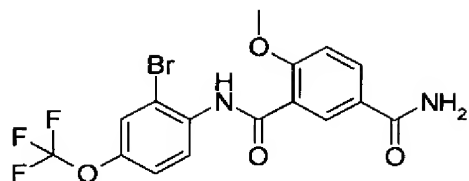
[0633] 実施例1-3-1工程Cに記載の製造方法と同様の操作で6-メトキシイソフタラミン酸と2-ナフタレンアミンから合成した。

[0634] ESI(LC/MSポジティブモード) 321 (M+H<sup>+</sup>); 保持時間 3. 10分 (高速液体クロマトグラフィーの条件1)。

[0635] [実施例1-3-48]

3-N-(2-ブロモ-4-トリフルオロメトキシフェニル)-4-メトキシイソフタラミド (化合物1-3-48) の製造

[0636] [化127]



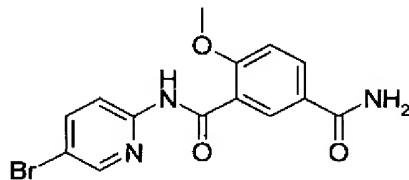
[0637] 実施例1-3-1工程Cに記載の製造方法と同様の操作で6-メトキシイソフタラミン酸と2-ブロモ-4-トリフルオロメトキシアニリンから合成した。

[0638] ESI(LC/MSポジティブモード)433, 435 ( $M+H^+$ ); 保持時間 3.62分(高速液体クロマトグラフィーの条件1)。

[0639] [実施例1-3-49]

3-N-(5-ブロモピリジン-2-イル)-4-メトキシイソフタラミド(化合物1-3-49)の製造

[0640] [化128]



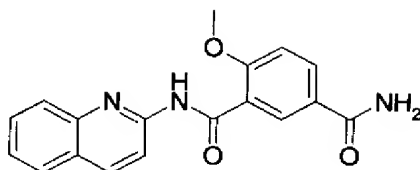
[0641] 実施例1-3-1工程Cに記載の製造方法と同様の操作で6-メトキシイソフタラミン酸と2-アミノ-5-ブロモピリジンから合成した。

[0642] ESI(LC/MSポジティブモード)350, 352 ( $M+H^+$ ); 保持時間 2.86分(高速液体クロマトグラフィーの条件1)。

[0643] [実施例1-3-50]

4-メトキシ-3-N-キノリン-2-イルイソフタラミド(化合物1-3-50)の製造

[0644] [化129]



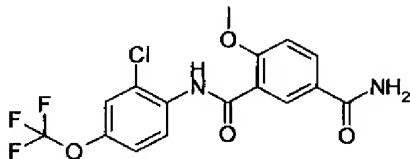
[0645] 実施例1-3-1工程Cに記載の製造方法と同様の操作で6-メトキシイソフタラミン酸と2-アミノキノリンから合成した。

[0646] ESI(LC/MSポジティブモード) 322 ( $M+H^+$ ); 保持時間 2.42分(高速液体クロマトグラフィーの条件1)。

[0647] [実施例1-4-1]

3-N-(4-トリフルオロメトキシ-2-クロロフェニル)-4-メトキシイソフタラミド(化合物1-4-1)の製造

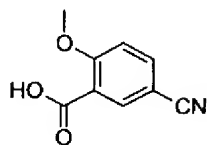
[0648] [化130]



[0649] 工程A

5-シアノ-2-メトキシ安息香酸の調製(CAS登録番号:84923-71-7)

[0650] [化131]



[0651] 実施例1-3-1工程Aで得られた5-シアノ-2-メトキシ安息香酸メチル2gを1,4-ジオキササン28mLに溶解し、2.5M水酸化ナトリウム水溶液21mLを加えた。室温で

30分撹拌した後、氷浴中で冷却し、1M塩酸50mLを用いて反応液を中和した。この水溶液を塩化メチレンで6回抽出した。各有機層をあわせた後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。無水硫酸ナトリウムはろ別後、塩化メチレンで洗浄した。ろ液及び洗液をあわせ、塩化メチレンを減圧下留去した。得られた固体を、減圧下乾燥し、5-シアノ-2-メトキシ安息香酸1.6g(87%)を得た。

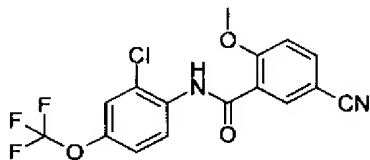
[0652]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  3.91 (3H, s), 7.32 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.98 (1H, dd,  $J=8.8\text{Hz}$ ,  $2.0\text{Hz}$ ), 8.02 (1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 13.15 (1H, s)。

[0653] ESI(LC/MSポジティブモード)  $m/z$  178 ( $M+H^+$ ); 保持時間 1.94分 (高速液体クロマトグラフィーの条件1)。

[0654] 工程B

5-シアノ-N-(4-トリフルオロメトキシ-2-クロロフェニル)-2-メトキシベンズアミドの調製

[0655] [化132]



[0656] 工程Aで得られた5-シアノ-2-メトキシ安息香酸0.73gとN, N-ジメチルホルムアミド16  $\mu\text{L}$ をジクロロメタン18mLに溶解し、0℃に冷却した。この溶液に塩化オキサリル0.54mLを少しずつ加えた後、室温で2.7時間撹拌した。反応液を減圧下留去し乾燥することにより得られた淡黄色固体を、4-トリフルオロメトキシ-2-クロロアニリン0.95gとN, N-ジイソプロピルエチルアミン2.1mLをテトラヒドロフラン20mLに溶解した溶液に、テトラヒドロフラン10mLを用い加えた。室温で終夜撹拌後、テトラヒドロフランを減圧下留去した。得られた固体を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより塩化メチレンを溶出溶媒として用い精製し、5-シアノ-N-(4-トリフルオロメトキシ-2-クロロフェニル)-2-メトキシベンズアミド1.37g(90%)を得た。

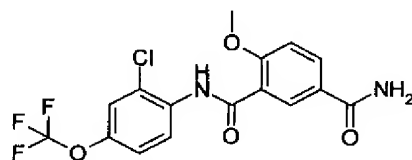
[0657]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  4. 13 (3H, s), 7. 48 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7. 75 (1H, d,  $J=2.1\text{Hz}$ ), 8. 09 (1H, dd,  $J=8.8\text{Hz}$ ,  $2.1\text{Hz}$ ), 8. 30 (1H, s), 8. 37 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 10. 41 (1H, s)。

[0658] ESI(LC/MSポジティブモード)  $m/z$  371, 373 ( $M+H^+$ ); 保持時間 3. 54分 (高速液体クロマトグラフィーの条件2)。

[0659] 工程C

3-N-(4-トリフルオロメトキシ-2-クロロフェニル)-4-メトキシイソフタラミドの調製

[0660] [化133]



[0661] 実施例1-1-1工程Eと同様の操作で、工程Bで得られた5-シアノ-N-(4-トリフルオロメトキシ-2-クロロフェニル)-2-メトキシベンズアミドから合成した。

[0662]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  4. 19 (3H, s), 7. 33 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7. 35 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7. 50 (1H, s), 8. 12 (1H, dd,  $J=8.8\text{Hz}$ ,  $2.4\text{Hz}$ ), 8. 64 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8. 72 (1H, d,  $J=2.4\text{Hz}$ )。

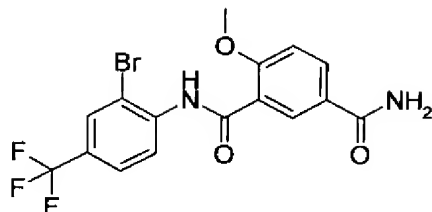
[0663] ESI(LC/MSポジティブモード)  $m/z$  389, 391 ( $M+H^+$ ); 保持時間 3. 46分 (高速液体クロマトグラフィーの条件1)。

[0664] [実施例1-4-2]

3-N-(2-ブロモ-4-トリフルオロメチルフェニル)-4-メトキシイソフタラミド(化合物1-4-2)の製造



[0665] [化134]



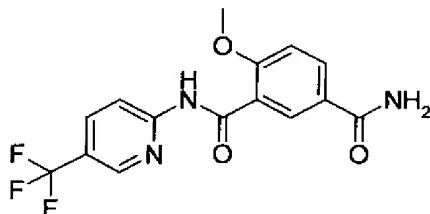
[0666] 実施例1-4-1工程Bおよび工程Cに記載の製造方法と同様の操作で5-シアノ-2-メトキシ安息香酸と2-ブロモ-4-トリフルオロメチルアニリンから合成した。

[0667] ESI(LC/MSポジティブモード) 417, 419 ( $M+H^+$ ); 保持時間 3.52分 (高速液体クロマトグラフィーの条件1)

[実施例1-4-3]

4-メトキシ-3-N-(5-トリフルオロメチルピリジン-2-イル)-イソフタラミド (化合物1-4-3) の製造

[0668] [化135]



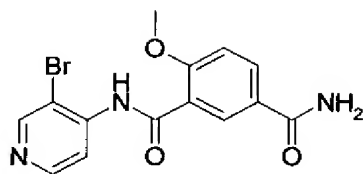
[0669] 実施例1-4-1工程Bおよび工程Cに記載の製造方法と同様の操作で5-シアノ-2-メトキシ安息香酸と2-アミノ-5-トリフルオロメチルピリジンから合成した。

[0670] ESI(LC/MSポジティブモード) 340 ( $M+H^+$ ); 保持時間 3.02分 (高速液体クロマトグラフィーの条件1)。

[0671] [実施例1-4-4]

3-N-(3-ブロモピリジン-4-イル)-4-メトキシイソフタラミド (化合物1-4-4) の製造

[0672] [化136]



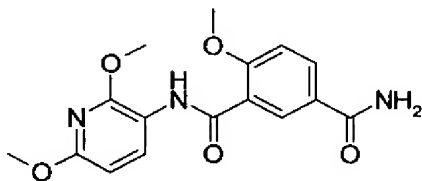
[0673] 実施例1-4-1工程Bおよび工程Cに記載の製造方法と同様の操作で5-シアノ-2-メトキシ安息香酸と4-アミノ-3-ブロモピリジンから合成した。

[0674] ESI(LC/MSポジティブモード) 350, 352 ( $M+H^+$ ); 保持時間2.03分(高速液体クロマトグラフィーの条件1)。

[0675] [実施例1-4-5]

3-N-(2, 6-ジメトキシ-ピリジン-3-イル)-4-メトキシ-イソフタラミド(化合物1-4-5)の製造

[0676] [化137]



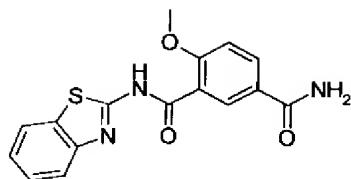
[0677] 実施例1-4-1工程Bおよび工程Cに記載の製造方法と同様の操作で5-シアノ-2-メトキシ安息香酸と3-アミノ-2, 6-ジメトキシピリジンから合成した。

[0678] ESI(LC/MSポジティブモード) 332 ( $M+H^+$ ); 保持時間2.94分(高速液体クロマトグラフィーの条件1)。

[0679] [実施例1-4-6]

N-ベンゾチアゾール-2-イル-4-メトキシイソフタルアミド(化合物1-4-6)の製造

[0680] [化138]



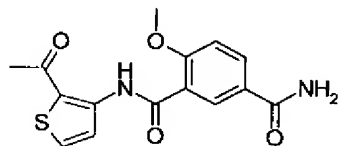
[0681] 実施例1-4-1工程Bおよび工程Cに記載の製造方法と同様の操作で5-シアノ-2-メトキシ安息香酸と2-アミノベンゾチアゾールから合成した。

[0682] ESI(LC/MSポジティブモード) $m/z$  328( $M+H^+$ );保持時間 2.77分(高速液体クロマトグラフィーの条件1)。

[0683] [実施例1-4-7]

N-(2-アセチルチオフェン-3-イル)-4-メトキシイソフタルアミド(化合物1-4-7)の製造

[0684] [化139]



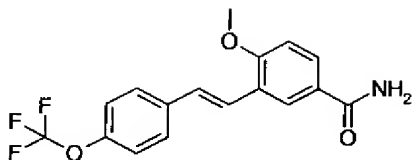
[0685] 実施例1-4-1工程Bおよび工程Cに記載の製造方法と同様の操作で5-シアノ-2-メトキシ安息香酸と2-アセチル-3-アミノチオフェンから合成した。

[0686] ESI(LC/MSポジティブモード) $m/z$  319( $M+H^+$ );保持時間 2.70分(高速液体クロマトグラフィーの条件1)。

[0687] [実施例2-1-1]

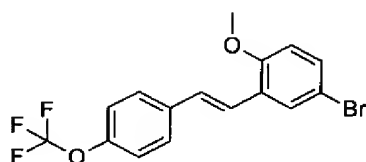
4-メトキシ-3-[(E)-2-(4-トリフルオロメトキシフェニル)ビニル]ベンズアミド(化合物2-1-1)の製造

[0688] [化140]

[0689] 工程A

4-ブロモ-1-メキシ-2-[(E)-2-(4-トリフルオロメキシフェニル)ビニル]ベンゼンの調製

[0690] [化141]



[0691] 60%オイル懸濁水素化ナトリウム20.5mgをn-ヘキサンで洗浄後、テトラヒドロフラン2mLに懸濁させた。この懸濁液に(4-トリフルオロメキシベンジル)ホスホン酸ジエチル0.13mLを窒素気流中氷冷下で加えた後、5分間加熱還流した。この混合液を再び氷浴中で冷却し、5-ブロモ-2-メキシベンズアルデヒド(CAS登録番号: 25016-01-7)0.1gを加えた。反応混合液を室温で6時間攪拌した後水中に注ぎ、酢酸エチルで3回抽出した。各有機層をあわせた後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。無水硫酸ナトリウムはろ別後、酢酸エチルで洗浄した。ろ液及び洗液をあわせ、酢酸エチルを減圧下留去した。残留物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル5g)により酢酸エチル及びn-ヘキサン1対10混合液を溶出溶媒として用い精製し、4-ブロモ-1-メキシ-2-[(E)-2-(4-トリフルオロメキシフェニル)ビニル]ベンゼン152mg(88%)を得た。

[0692]  $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.87(3H, s), 6.77(1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.05(1H, d,  $J=16.1\text{Hz}$ ), 7.19(2H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 7.34(1H, d,  $J=16.1$

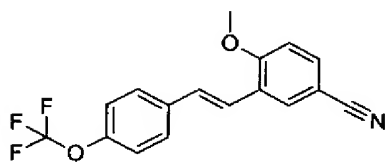
Hz), 7.34 (1H, dd,  $J=8.6\text{Hz}$ ,  $2.4\text{Hz}$ ), 7.52, (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.67 (1H, d,  $J=2.4\text{Hz}$ )。

[0693] EIMS  $m/z$  372、374 ( $M^+$ )。

[0694] 工程B

4-メトキシ-3-[(E)-2-(4-トリフルオロメトキシフェニル)ビニル]ベンズニトリルの調製

[0695] [化142]



[0696] 実施例1-1-1工程Dに記載の方法と同様の操作で工程Aで得られた4-ブロモ-1-メトキシ-2-[(E)-2-(4-トリフルオロメトキシフェニル)ビニル]ベンゼンから合成した。

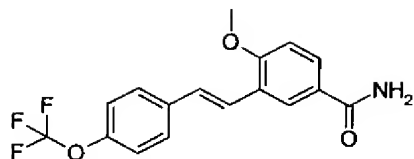
[0697]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.95 (3H, s), 6.94 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.09 (1H, d,  $J=16.6\text{Hz}$ ), 7.21 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.33 (1H, d,  $J=16.6\text{Hz}$ ), 7.54 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.55 (1H, dd,  $J=8.8\text{Hz}$ ,  $2.0\text{Hz}$ ), 7.83 (1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ )。

[0698] EIMS  $m/z$  319 ( $M^+$ )。

[0699] 工程C

4-メトキシ-3-[(E)-2-(4-トリフルオロメトキシフェニル)ビニル]ベンズアミド(化合物2-1-1)の調製

[0700] [化143]



[0701] 実施例1-1-1工程Eに記載の方法と同様の操作で、工程Bで得られた4-メトキシ-3-[(E)-2-(4-トリフルオロメトキシフェニル)ビニル]ベンゾニトリルから合成した。

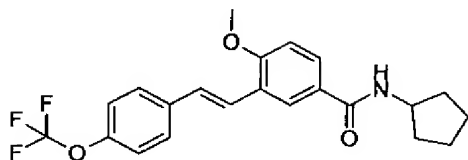
[0702]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  3.92 (3H, s), 6.93 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.17 (1H, d,  $J=16.6\text{Hz}$ ), 7.20 (2H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 7.41 (1H, d,  $J=16.6\text{Hz}$ ), 7.55 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.70 (1H, dd,  $J=8.8\text{Hz}$ ,  $2.4\text{Hz}$ ), 8.09 (1H, d,  $J=2.4\text{Hz}$ )。

[0703] ESI(LC/MSポジティブモード)  $m/z$  338 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ); 保持時間 2.91分 (高速液体クロマトグラフィーの条件2)。

[0704] [実施例2-2-1]

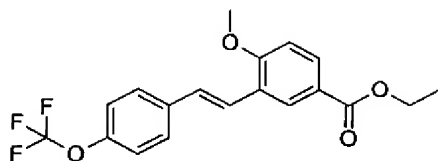
N-シクロペンチル-4-メトキシ-3-[(E)-2-(4-トリフルオロメトキシフェニル)ビニル]ベンズアミド (化合物2-2-1) の製造

[0705] [化144]

[0706] 工程A

4-メトキシ-3-[(E)-2-(4-トリフルオロメトキシフェニル)ビニル]安息香酸エチルの調製

[0707] [化145]



[0708] 60%オイル懸濁水素化ナトリウム0.7gをn-ヘキサンで洗浄後、テトラヒドロフラン4.8mLに懸濁させた。この懸濁液に(4-トリフルオロメトキシベンジル)ホスホン酸ジエチル5.78gを窒素気流中氷冷下で加えた後、5分間加熱還流した。この混合液を再び氷浴中で冷却し、実施例1-2-1工程Cで得られた3-ホルミル-4-メトキシ安息香酸エチル3.5gを加えた。反応混合液を室温で一晩攪拌した後水中に注ぎ、酢酸エチルで3回抽出した。各有機層をあわせた後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。無水硫酸ナトリウムはろ別後、酢酸エチルで洗浄した。ろ液及び洗液をあわせ、酢酸エチルを減圧下留去した。得られた残留物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル100g)により酢酸エチル及びn-ヘキサン20対1混合液を溶出溶媒として用い精製し、4-メトキシ-3-[(E)-2-(4-トリフルオロメトキシフェニル)ビニル]安息香酸エチル5.5g(90%)を得た。

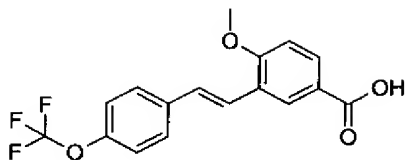
[0709]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.41 (3H, t,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 3.95 (3H, s), 4.39 (2H, q,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 6.79 (1H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.17 (1H, d,  $J=16.6\text{Hz}$ ), 7.20 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.41 (1H, d,  $J=16.6\text{Hz}$ ), 7.56 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.97 (1H, dd,  $J=8.6\text{Hz}$ , 2.4Hz), 8.27 (1H, d,  $J=2.4\text{Hz}$ )。

[0710] ESI(LC/MSポジティブモード)  $m/z$  367 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ); 保持時間 4.21分 (高速液体クロマトグラフィーの条件2)。

[0711] 工程B

4-メトキシ-3-[(E)-2-(4-トリフルオロメトキシフェニル)ビニル]安息香酸の調製

[0712] [化146]



[0713] 工程Aで得られた4-メキシ-3-[(E)-2-(4-トリフルオロメトキシフェニル)ビニル]安息香酸エチル4.5gをメタノール40mLに溶解し、20%水酸化カリウム水溶液16mLを加えた。この溶液を80℃で2時間攪拌した後、室温に冷却した。1M塩酸60mLを用いpHを約3に調製した後、生じた析出物はろ別、水で洗浄後、五酸化二りん上減圧下乾燥し、4-メキシ-3-[(E)-2-(4-トリフルオロメトキシフェニル)ビニル]安息香酸4.1g(99%)を得た。

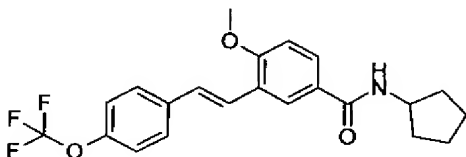
[0714]  $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.98(3H, s), 6.97(1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.19(1H, d,  $J=16.6\text{Hz}$ ), 7.21(2H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 7.42(1H, d,  $J=16.6\text{Hz}$ ), 7.57(2H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 8.04(1H, dd,  $J=8.8\text{Hz}$ , 2.1Hz), 8.34(1H, d,  $J=2.1\text{Hz}$ )。

[0715] ESI(LC/MSポジティブモード) $m/z$  339( $\text{M}+\text{H}^+$ );保持時間 3.88分(高速液体クロマトグラフィーの条件1)。

[0716] 工程C

N-シクロペンチル-4-メキシ-3-[(E)-2-(4-トリフルオロメトキシフェニル)ビニル]ベンズアミド(化合物2-2-1)の製造

[0717] [化147]



[0718] 実施例1-2-3工程Cに記載の方法と同様の操作で、実施例2-2-1工程Bで得ら



れた4-メトキシ-3-[(E)-2-(4-トリフルオロメトキシフェニル)ビニル]安息香酸とシクロペンチルアミンから合成した。

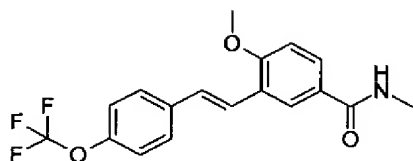
[0719]  $^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  1.52–1.72 (4H, m), 1.72–1.88 (2H, m), 1.98–2.11 (2H, m), 3.95 (3H, s), 4.25–4.40 (1H, m), 7.06 (1H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.26 (2H, d,  $J=8.9\text{Hz}$ ), 7.28 (1H, d,  $J=16.9\text{Hz}$ ), 7.49 (1H, d,  $J=16.9\text{Hz}$ ), 7.64 (2H, d,  $J=8.9\text{Hz}$ ), 7.77 (1H, dd,  $J=8.6\text{Hz}$ , 2.3Hz), 8.13 (1H, d,  $J=2.3\text{Hz}$ )。

[0720] ESI(LC/MSポジティブモード)  $m/z$  406 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ); 保持時間 3.89分(高速液体クロマトグラフィーの条件3)。

[0721] [実施例2-2-2]

4-メトキシ-N-メチル-3-[(E)-2-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-ビニル]-ベンズアミド(化合物2-2-2)の製造

[0722] [化148]



[0723] 実施例1-2-3工程Cに記載の方法と同様の操作で、実施例2-2-1工程Bで得られた4-メトキシ-3-[(E)-2-(4-トリフルオロメトキシフェニル)ビニル]安息香酸とメチルアミン塩酸塩から合成した。

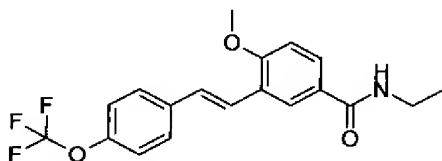
[0724]  $^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  2.92 (3H, s), 3.96 (3H, s), 7.08 (1H, d,  $J=8.9\text{Hz}$ ), 7.26 (2H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 7.26 (1H, d,  $J=16.8\text{Hz}$ ), 7.49 (1H, d,  $J=16.8\text{Hz}$ ), 7.63 (2H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 7.76 (1H, dd,  $J=8.9\text{Hz}$ , 2.3Hz), 8.12 (1H, d,  $J=2.3\text{Hz}$ )。

[0725] ESI(LC/MSポジティブモード)  $m/z$  352 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ); 保持時間 3.40分(高速液体クロマトグラフィーの条件3)。

[0726] [実施例2-2-3]

N-エチル-4-メキシ-3-[(E)-2-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-ビニル]ベンズアミド(化合物2-2-3)の製造

[0727] [化149]



[0728] 実施例1-2-3工程Cに記載の方法と同様の操作で4-メキシ-3-[(E)-2-(4-トリフルオロメトキシフェニル)ビニル]安息香酸とエチルアミン塩酸塩から合成した。

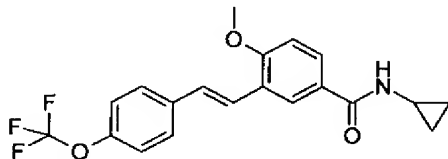
[0729]  $^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  1. 24 (3H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 3. 42 (2H, q,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 3. 96 (3H, s), 7. 07 (1H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7. 26 (2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7. 27 (1H, d,  $J=16.5\text{Hz}$ ), 7. 49 (1H, d,  $J=16.5\text{Hz}$ ), 7. 64 (2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7. 77 (1H, dd,  $J=8.6\text{Hz}$ , 2. 3Hz), 8. 13 (1H, d,  $J=2.3\text{Hz}$ )。

[0730] ESI(LC/MSポジティブモード)  $m/z$  366 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ); 保持時間 3. 55分(高速液体クロマトグラフィーの条件3)。

[0731] [実施例2-2-4]

N-シクロプロピル-4-メキシ-3-[(E)-2-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-ビニル]-ベンズアミド(化合物2-2-4)の製造

[0732] [化150]



[0733] 実施例1-2-3工程Cに記載の方法と同様の操作で、実施例2-2-1工程Bで得られた4-メキシ-3-[(E)-2-(4-トリフルオロメトキシフェニル)ビニル]安息香酸とシクロプロピルアミンから合成した。

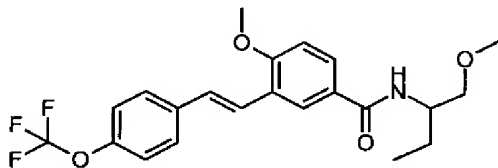
[0734]  $^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  0.59–0.70 (2H, m), 0.76–0.89 (2H, m), 2.78–2.90 (1H, m), 3.95 (3H, s), 7.06 (1H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.25 (2H, d,  $J=9.0\text{Hz}$ ), 7.26 (1H, d,  $J=16.5\text{Hz}$ ), 7.48 (1H, d,  $J=16.5\text{Hz}$ ), 7.64 (2H, d,  $J=9.0\text{Hz}$ ), 7.76 (1H, dd,  $J=8.6\text{Hz}$ , 2.3Hz), 8.11 (1H, d,  $J=2.3\text{Hz}$ )。

[0735] ESI(LC/MSポジティブモード)  $m/z$  378 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ); 保持時間 3.55分 (高速液体クロマトグラフィーの条件3)。

[0736] [実施例2-2-5]

4-メトキシ-N-(1-メトキシメチルプロピル)-3-[(E)-2-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-ビニル]-ベンズアミド (化合物2-2-5) の製造

[0737] [化151]



[0738] 実施例1-2-3工程Cに記載の方法と同様の操作で、実施例2-2-1工程Bで得られた4-メトキシ-3-[(E)-2-(4-トリフルオロメトキシフェニル)ビニル]安息香酸と2-アミノ-1-メキシブタンから合成した。

[0739]  $^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  1.48–1.80 (2H, m), 3.38 (3H, s), 3.40–3.56 (2H, m), 3.96 (3H, s), 4.10–4.25 (1H, m), 7.08 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.26 (2H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 7.28 (1H, d,  $J=16.9\text{Hz}$ ), 7.49 (1H, d,  $J=16.9\text{Hz}$ ), 7.64 (2H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 7.79 (1H, dd,  $J=8.8\text{Hz}$ , 2.3Hz), 8.15 (1H, d,  $J=2.3\text{Hz}$ )。

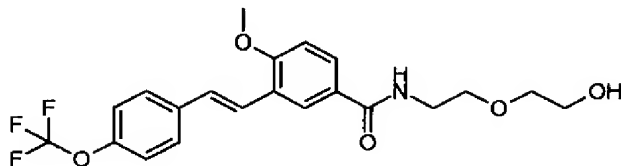
[0740] ESI(LC/MSポジティブモード)  $m/z$  424 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ); 保持時間 3.72分 (高速液体クロマトグラフィーの条件3)。

[0741] [実施例2-2-6]

N-[2-(2-ヒドロキシエトキシ)-エチル]-4-メトキシ-3-[(E)-2-(4-クロロフェ

ニル)–ビニル]–ベンズアミド(化合物2–2–6)の製造

[0742] [化152]



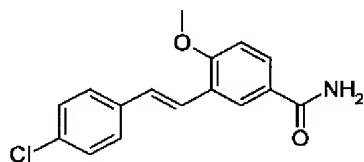
[0743] 実施例1–2–3工程Cに記載の方法と同様の操作で、実施例2–2–1工程Bで得られた4–メトキシ–3–[(E)–2–(4–トリフルオロメトキシフェニル)ビニル]安息香酸と2–(2–アミノエトキシ)–エタノールから合成した。

[0744] ESI(LC/MSポジティブモード) $m/z$  426 ( $M+H^+$ ); 保持時間 3.09分(高速液体クロマトグラフィーの条件3)。

[0745] [実施例2–2–7]

3–[(E)–2–(4–クロロフェニル)ビニル]–4–メトキシ–ベンズアミド(化合物2–2–7)の製造

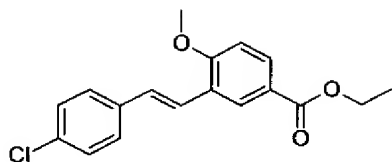
[0746] [化153]



[0747] 工程A

3–[(E)–2–(4–クロロフェニル)ビニル]–4–メトキシ–安息香酸エチルの調製

[0748] [化154]



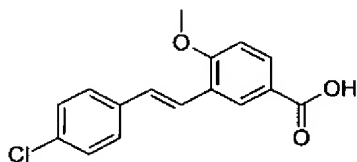
[0749] 実施例2-2-1工程Aに記載の方法と同様の操作で、(4-クロロベンジル)ホスホン酸ジエチルと実施例1-2-1工程Cで得られた3-ホルミル-4-メトキシ安息香酸エチルから合成した。

[0750]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1. 41 (3H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 3. 98 (3H, s), 4. 38 (2H, q,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 6. 92 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7. 15 (1H, d,  $J=16.4\text{Hz}$ ), 7. 32 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7. 41 (1H, d,  $J=16.4\text{Hz}$ ), 7. 47 (2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7. 95 (1H, dd,  $J=8.8\text{Hz}$ , 2. 4Hz), 8. 26 (1H, d,  $J=2.4\text{Hz}$ )。

[0751] 工程B

3-[(E)-2-(4-クロロフェニル)ビニル]-4-メトキシ安息香酸の調製

[0752] [化155]



[0753] 実施例2-2-1工程Bに記載の製造方法と同様の操作で、工程Aで得られた3-[(E)-2-(4-クロロフェニル)ビニル]-4-メトキシ安息香酸エチルを用いて合成した。

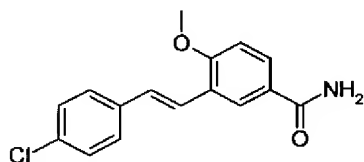
[0754]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  3. 94 (3H, s), 7. 15 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7. 30 (1H, d,  $J=16.6\text{Hz}$ ), 7. 43 (2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7. 43 (1H, d,  $J=16.6\text{Hz}$ ), 7. 64 (2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7. 88 (1H, dd,  $J=8.8\text{Hz}$ , 2. 1Hz), 8. 20 (1H, d,  $J=2.1\text{Hz}$ ), 12. 8 (s, 1H)。

[0755] ESI(LC/MSポジティブモード) $m/z$  289、291 ( $M+H^+$ ); 保持時間 4.00分  
(高速液体クロマトグラフィーの条件1)。

[0756] 工程C

3-[(E)-2-(4-クロロフェニル)ビニル]-4-メトキシベンズアミドの調製

[0757] [化156]



[0758] 実施例1-2-1工程Gに記載の製造方法と同様の操作で、工程Bで得られた3-[(E)-2-(4-クロロフェニル)ビニル]-4-メトキシ安息香酸から合成した。

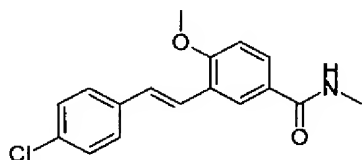
[0759]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.92 (3H, s), 7.10 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.30 (1H, d,  $J=16.2\text{Hz}$ ), 7.43 (2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.43 (1H, d,  $J=16.2\text{Hz}$ ), 7.61 (2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.83 (1H, dd,  $J=8.8\text{Hz}$ ,  $2.0\text{Hz}$ ), 7.93 (1H, brs), 8.21 (1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ).

[0760] ESI(LC/MSポジティブモード) $m/z$  288、290 ( $M+H^+$ ); 保持時間 3.48分  
(高速液体クロマトグラフィーの条件1)。

[0761] [実施例2-2-8]

3-[(E)-2-(4-クロロフェニル)-ビニル]-4-メトキシ-N-メチルベンズアミド(化合物2-2-8)の製造

[0762] [化157]



[0763] 実施例1-2-1工程Gに記載の製造方法と同様の操作で3-[(E)-2-(4-クロロフ

エニル)ビニル]-4-メトキシ安息香酸とメチルアミン塩酸塩から合成した。

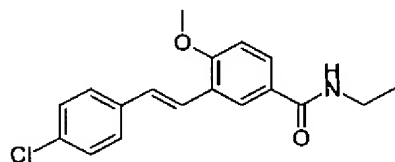
[0764]  $^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.02 (3H, d,  $J=4.6\text{Hz}$ ), 3.92 (3H, s), 6.16 (1H, bs), 6.90 (1H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.12 (1H, d,  $J=16.1\text{Hz}$ ), 7.32 (2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.40 (1H, d,  $J=16.1\text{Hz}$ ), 7.45 (2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.65 (1H, dd,  $J=8.6\text{Hz}$ , 2.3Hz), 8.01 (1H, d,  $J=2.3\text{Hz}$ )。

[0765] ESI(LC/MSポジティブモード)  $m/z$  302 ( $M+H^+$ ); 保持時間 3.31分 (高速液体クロマトグラフィーの条件3)。

[0766] [実施例2-2-9]

3-[(E)-2-(4-クロロフェニル)-ビニル]-N-エチル-4-メトキシベンズアミド (化合物2-2-9) の製造

[0767] [化158]



[0768] 実施例1-2-3工程Cに記載の製造方法と同様の操作で3-[(E)-2-(4-クロロフェニル)ビニル]-4-メトキシ安息香酸とエチルアミン塩酸塩から合成した。

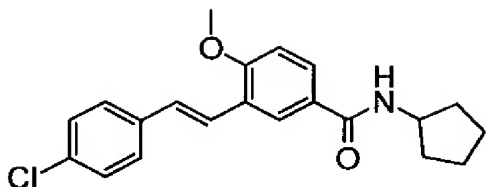
[0769]  $^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.14 (3H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 3.30 (2H, dq,  $J=7.2\text{Hz}$ , 6.9Hz), 3.91 (3H, s), 7.11 (1H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.27 (1H, d,  $J=16.5\text{Hz}$ ), 7.43 (1H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.44 (1H, d,  $J=16.5\text{Hz}$ ), 7.44 (2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.62 (2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.80 (1H, dd,  $J=8.6\text{Hz}$ , 2.3Hz), 8.16 (1H, d,  $J=2.3\text{Hz}$ ), 8.42 (1H, bt,  $J=5.3\text{Hz}$ )。

[0770] ESI(LC/MSポジティブモード)  $m/z$  316, 318 ( $M+H^+$ ); 保持時間 3.81分 (高速液体クロマトグラフィーの条件3)。

[0771] [実施例2-2-10]

3-[(E)-2-(4-クロロフェニル)-ビニル]-N-シクロペンチル-4-メトキシベンズアミド (化合物2-2-10) の製造

[0772] [化159]



[0773] 実施例1-2-3工程Cに記載の製造方法と同様の操作で3-[(E)-2-(4-クロロフェニル)ビニル]-4-メトキシ安息香酸とシクロペンチルアミンから合成した。

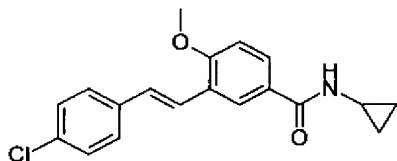
[0774]  $^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1.42–1.61 (4H, m), 1.61–1.80 (2H, m), 1.80–1.95 (2H, m), 3.91 (3H, s), 4.21–4.26 (1H, m), 7.10 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.28 (1H, d,  $J=16.5\text{Hz}$ ), 7.43 (2H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 7.43 (1H, d,  $J=16.5\text{Hz}$ ), 7.63 (2H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 7.81 (1H, dd,  $J=8.8\text{Hz}$ ,  $2.0\text{Hz}$ ), 8.14 (1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 8.21 (1H, bd,  $J=7.2\text{Hz}$ )。

[0775] ESI(LC/MSポジティブモード)  $m/z$  356, 358 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ); 保持時間 4.20分 (高速液体クロマトグラフィーの条件3)。

[0776] [実施例2-2-11]

3-[(E)-2-(4-クロロフェニル)-ビニル]-N-シクロプロピル-4-メトキシベンズアミド (化合物2-2-11) の製造

[0777] [化160]



[0778] 実施例1-2-3工程Cに記載の製造方法と同様の操作で3-[(E)-2-(4-クロロフェニル)ビニル]-4-メトキシ安息香酸とシクロプロピルアミンから合成した。

[0779]  $^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  0.50–0.62 (2H, m), 0.62–0.78 (2H, m), 2.74–2.92 (1H, m), 3.91 (3H, s), 7.10 (1H, d,  $J=8.7\text{Hz}$ ), 7.25



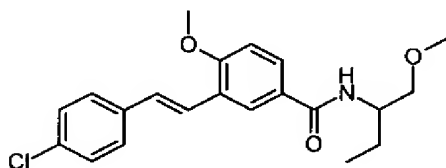
(1H, d, J=16.5Hz), 7.43(1H, d, J=16.5Hz), 7.44(2H, d, J=8.6Hz), 7.62(2H, d, J=8.6Hz), 7.78(1H, dd, J=8.7Hz, 2.2Hz), 8.12(1H, d, J=2.2Hz), 8.37(1H, bd, J=4.0Hz)。

[0780] ESI(LC/MSポジティブモード) $m/z$  328, 330( $M+H^+$ );保持時間 3.82分(高速液体クロマトグラフィーの条件3)。

[0781] [実施例2-2-12]

3-[(E)-2-(4-クロロフェニル)-ビニル]-4-メトキシ-N-(1-メトキシメチルプロピル)-ベンズアミド(化合物2-2-12)の製造

[0782] [化161]



[0783] 実施例1-2-3工程Cに記載の製造方法と同様の操作で3-[(E)-2-(4-クロロフェニル)ビニル]-4-メトキシ安息香酸と2-アミノ-1-メトキシブタンから合成した。

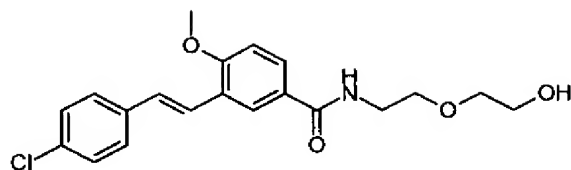
[0784]  $^1\text{H-NMR}$ (270MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  0.98(3H, t, J=6.6Hz), 1.48-1.80(2H, m), 3.37(3H, s), 3.40-3.56(2H, m), 3.94(3H, s), 4.11-4.25(1H, m), 7.05(1H, d, J=8.6Hz), 7.22(1H, d, J=16.7Hz), 7.33(2H, d, J=8.5Hz), 7.46(1H, d, J=16.7Hz), 7.51(2H, d, J=8.5Hz), 7.78(1H, dd, J=8.6Hz, 2.3Hz), 8.13(1H, d, J=2.3Hz)。

[0785] ESI(LC/MSポジティブモード) $m/z$  374, 376( $M+H^+$ );保持時間 4.02分(高速液体クロマトグラフィーの条件3)。

[0786] [実施例2-2-13]

3-[(E)-2-(4-クロロフェニル)-ビニル]-N-[2-(2-ヒドロキシエトキシ)-エチル]-4-メトキシベンズアミド(化合物2-2-13)の製造

[0787] [化162]



[0788] 実施例1-2-3工程Cに記載の製造方法と同様の操作で3-[(E)-2-(4-クロロフェニル)ビニル]-4-メトキシ安息香酸と2-(2-アミノエトキシ)-エタノールから合成した

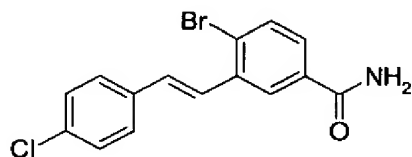
$^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  3.54-3.73 (8H, m), 3.95 (3H, s), 7.06 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.23 (1H, d,  $J=16.8\text{Hz}$ ), 7.34 (2H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 7.46 (1H, d,  $J=16.8\text{Hz}$ ), 7.53 (2H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 7.78 (1H, dd,  $J=8.8\text{Hz}$ ,  $2.1\text{Hz}$ ), 8.13 (1H, d,  $J=2.1\text{Hz}$ ).

[0789] ESI(LC/MSポジティブモード)  $m/z$  376, 378 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ); 保持時間 3.37分 (高速液体クロマトグラフィーの条件3)。

[0790] [実施例2-2-14]

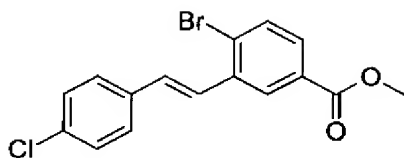
4-ブロモ-3-[(E)-2-(4-クロロフェニル)-ビニル]-ベンズアミド(化合物2-2-14)の製造

[0791] [化163]

[0792] 工程A

4-ブロモ-3-[(E)-2-(4-クロロフェニル)-ビニル]-安息香酸メチルの調製

[0793] [化164]



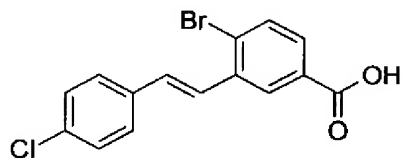
[0794] 実施例2-2-1工程Aに記載の製造方法と同様の操作で、4-クロロベンジルホスホン酸ジエチルと3-ホルミル-4-ブromo安息香酸メチルから合成した。

[0795] ESI(LC/MSポジティブモード) 351, 353(M+H<sup>+</sup>); 保持時間: 4.77分(高速液体クロマトグラフィーの条件1)。

[0796] 工程B

4-ブromo-3-[(E)-2-(4-クロロフェニル)-ビニル]-安息香酸の調製

[0797] [化165]



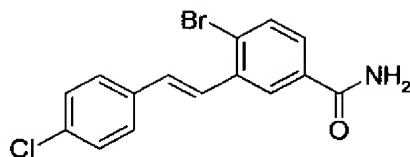
[0798] 実施例2-2-1工程B記載の製造方法と同様の操作で、工程Aで得られた4-ブromo-3-[(E)-2-(4-クロロフェニル)-ビニル]-安息香酸メチルから合成した。

[0799] <sup>1</sup>H-NMR(270MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.37(1H, d, 16.2Hz), 7.45(1H, d, J=16.2Hz), 7.48(2H, d, J=8.6Hz), 7.72(2H, d, J=8.6Hz), 7.76-7.84(2H, m), 8.32(1H, d, J=2.0Hz), 13.32(1H, bs)。

[0800] 工程C

4-ブromo-3-[(E)-2-(4-クロロフェニル)-ビニル]-ベンズアミド(化合物2-2-14)の調製

[0801] [化166]



[0802] 実施例2-2-1工程Cに記載の製造方法と同様の操作で、工程Bで得られた4-ブロモ-3-[(E)-2-(4-クロロフェニル)-ビニル]-安息香酸から合成した。

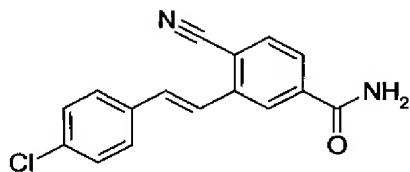
[0803]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.26 (1H, d, 16.1Hz), 7.39 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.50 (1H, d,  $J=16.1\text{Hz}$ ), 7.59 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.65 (1H, dd,  $J=8.3\text{Hz}$ , 1.9Hz), 7.72 (1H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 8.27 (1H, d,  $J=1.9\text{Hz}$ )。

[0804] ESI(LC/MSポジティブモード) 336, 338 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ); 保持時間3.78分(高速液体クロマトグラフィーの条件1)。

[0805] [実施例2-2-15]

3-[(E)-2-(4-クロロフェニル)-ビニル]-4-シアノベンズアミド(化合物2-2-15)の製造

[0806] [化167]



[0807] 実施例1-1-1工程Dに記載の製造方法と同様の操作で、実施例2-2-14で得られた4-ブロモ-3-[(E)-2-(4-クロロフェニル)-ビニル]-ベンズアミドから合成した。

[0808]  $^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  7.42 (1H, d, 16.4Hz), 7.52 (2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.64 (1H, d,  $J=16.4\text{Hz}$ ), 7.71 (2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.76 (1

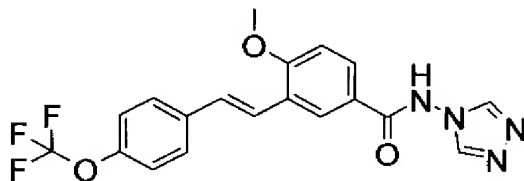
H, bs), 7.89 (1H, dd,  $J=8.3\text{Hz}$ ,  $1.3\text{Hz}$ ), 7.97 (1H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 8.28 (1H, bs), 8.45 (1H, d,  $J=1.3\text{Hz}$ ).

[0809] ESI(LC/MSポジティブモード) 324, 326 ( $M+H^+$ ); 保持時間 3.44分 (高速液体クロマトグラフィーの条件1)。

[0810] [実施例2-2-16]

4-メトキシ-N-[1, 2, 4]トリアゾール-4-イル-3-[(E)-2-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-ビニル]ベンズアミド (化合物2-2-16) の製造

[0811] [化168]



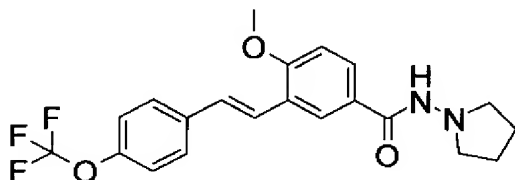
[0812] 実施例1-2-3工程Cに記載の方法と同様の操作で、実施例2-2-1工程Bで得られた4-メトキシ-3-[(E)-2-(4-トリフルオロメトキシフェニル)ビニル]安息香酸と4-アミノ-1, 2, 4-トリアゾールから合成した。

[0813] ESI(LC/MSポジティブモード)  $m/z$  405 ( $M+H^+$ ); 保持時間 2.75分 (高速液体クロマトグラフィーの条件2)。

[0814] [実施例2-2-17]

4-メトキシ-N-ピロリジン-1-イル-3-[(E)-2-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-ビニル]ベンズアミド (化合物2-2-17) の製造

[0815] [化169]



[0816] 実施例1-2-3工程Cに記載の方法と同様の操作で、実施例2-2-1工程Bで得ら

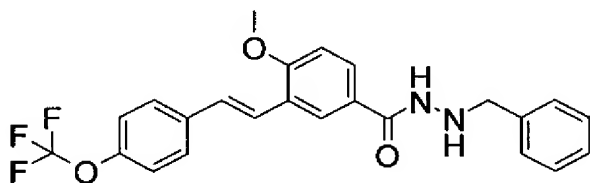
れた4-メトキシ-3-[(E)-2-(4-トリフルオロメトキシフェニル)ビニル]安息香酸と1-アミノピロリジン塩酸塩から合成した。

[0817] ESI(LC/MSポジティブモード) $m/z$  407( $M+H^+$ );保持時間 2.44分(高速液体クロマトグラフィーの条件2)。

[0818] [実施例2-2-18]

4-メトキシ-3-[(E)-2-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-ビニル]安息香酸 N'-ベンジルヒドラジド(化合物2-2-18)の製造

[0819] [化170]



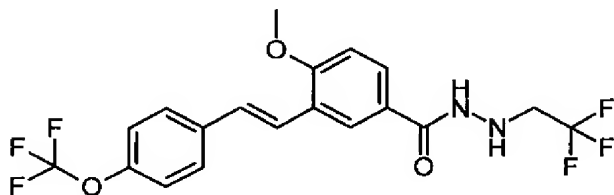
[0820] 実施例1-2-3工程Cに記載の方法と同様の操作で、実施例2-2-1工程Bで得られた4-メトキシ-3-[(E)-2-(4-トリフルオロメトキシフェニル)ビニル]安息香酸とベンジルヒドラジン塩酸塩から合成した。

[0821] ESI(LC/MSポジティブモード) $m/z$  443( $M+H^+$ );保持時間 3.57分(高速液体クロマトグラフィーの条件2)。

[0822] [実施例2-2-19]

4-メトキシ-3-[(E)-2-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-ビニル]安息香酸 N'-(2,2,2-トリフルオロエチル)ヒドラジド(化合物2-2-19)の製造

[0823] [化171]



[0824] 実施例1-2-3工程Cに記載の方法と同様の操作で、実施例2-2-1工程Bで得ら

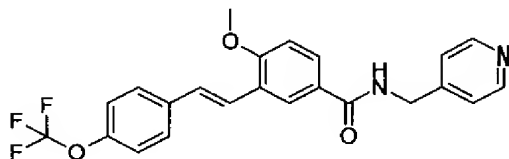
れた4-メトキシ-3-[(E)-2-(4-トリフルオロメトキシフェニル)ビニル]安息香酸と2, 2-トリフルオロエチルヒドラジンから合成した。

[0825] ESI(LC/MSポジティブモード) $m/z$  435( $M+H^+$ );保持時間 3.57分(高速液体クロマトグラフィーの条件2)。

[0826] [実施例2-2-20]

4-メトキシ-N-ピリジン-4-イルメチル-3-[(E)-2-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-ビニル]-ベンズアミド(化合物2-2-20)の製造

[0827] [化172]



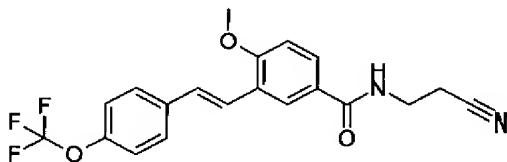
[0828] 実施例1-2-3工程Cに記載の方法と同様の操作で、実施例2-2-1工程Bで得られた4-メトキシ-3-[(E)-2-(4-トリフルオロメトキシフェニル)ビニル]安息香酸と4-(アミノメチル)ピリジンから合成した。

[0829] ESI(LC/MSポジティブモード) $m/z$  429( $M+H^+$ );保持時間 2.67分(高速液体クロマトグラフィーの条件3)。

[0830] [実施例2-2-21]

N-(2-シアノエチル)-4-メトキシ-3-[(E)-2-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-ビニル]-ベンズアミド(化合物2-2-21)の製造

[0831] [化173]



[0832] 実施例1-2-3工程Cに記載の方法と同様の操作で、実施例2-2-1工程Bで得ら

れた4-メトキシ-3-[(E)-2-(4-トリフルオロメトキシフェニル)ビニル]安息香酸と3-アミノプロピオニトリルから合成した。

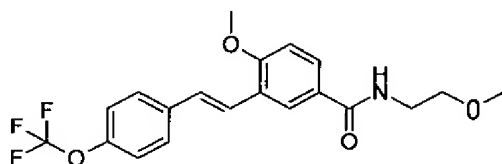
[0833]  $^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.70 (2H, t,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 3.66 (2H, q,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 3.87 (3H, s), 6.86 (1H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.09 (1H, d,  $J=16.5\text{Hz}$ ), 7.13 (2H, d,  $J=8.9\text{Hz}$ ), 7.33 (1H, d,  $J=16.5\text{Hz}$ ), 7.47 (2H, d,  $J=8.9\text{Hz}$ ), 7.60 (1H, dd,  $J=8.6\text{Hz}$ , 2.3Hz), 7.97 (1H, d,  $J=2.3\text{Hz}$ )。

[0834] ESI(LC/MSポジティブモード)  $m/z$  391 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ); 保持時間 3.42分(高速液体クロマトグラフィーの条件3)。

[0835] [実施例2-2-22]

4-メトキシ-N-(2-メトキシエチル)-3-[(E)-2-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-ビニル]-ベンズアミド(化合物2-2-22)の製造

[0836] [化174]



[0837] 実施例1-2-3工程Cに記載の方法と同様の操作で、実施例2-2-1工程Bで得られた4-メトキシ-3-[(E)-2-(4-トリフルオロメトキシフェニル)ビニル]安息香酸と2-メトキシエチルアミンから合成した。

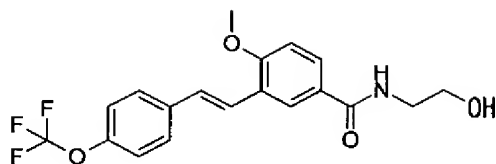
[0838] ESI(LC/MSポジティブモード)  $m/z$  396 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ); 保持時間 3.45分(高速液体クロマトグラフィーの条件3)。

[0839] [実施例2-2-23]

N-(2-ヒドロキシエチル)-4-メトキシ-3-[(E)-2-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-ビニル]-ベンズアミド(化合物2-2-23)の製造



[0840] [化175]



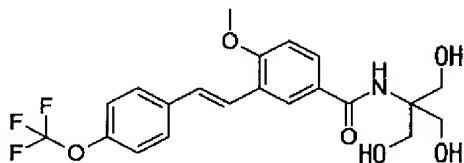
[0841] 実施例1-2-3工程Cに記載の方法と同様の操作で、実施例2-2-1工程Bで得られた4-メトキシ-3-[(E)-2-(4-トリフルオロメトキシフェニル)ビニル]安息香酸と2-アミノエタノールから合成した。

[0842] ESI(LC/MSポジティブモード) $m/z$  382( $M+H^+$ );保持時間 3.08分(高速液体クロマトグラフィーの条件3)。

[0843] [実施例2-2-24]

N-(2-ヒドロキシ-1,1-ビス-ヒドロキシメチル-エチル)-4-メトキシ-3-[(E)-2-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-ビニル]-ベンズアミド(化合物2-2-24)の製造

[0844] [化176]



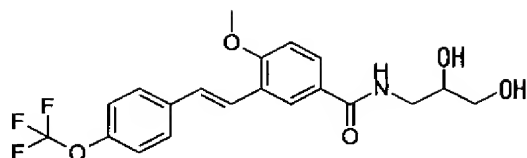
[0845] 実施例1-2-3工程Cに記載の方法と同様の操作で、実施例2-2-1工程Bで得られた4-メトキシ-3-[(E)-2-(4-トリフルオロメトキシフェニル)ビニル]安息香酸とトリス(ヒドロキシメチル)アミノメタンから合成した。

[0846] ESI(LC/MSポジティブモード) $m/z$  442( $M+H^+$ );保持時間 3.37分(高速液体クロマトグラフィーの条件1)。

[0847] [実施例2-2-25]

N-(2,3-ジヒドロキシ-プロピル)-4-メトキシ-3-[(E)-2-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-ビニル]-ベンズアミド(化合物2-2-25)の製造

[0848] [化177]



[0849] 実施例1-2-3工程Cに記載の方法と同様の操作で、実施例2-2-1工程Bで得られた4-メトキシ-3-[(E)-2-(4-トリフルオロメトキシフェニル)ビニル]安息香酸と3-アミノ-1, 2-プロパンジオールから合成した。

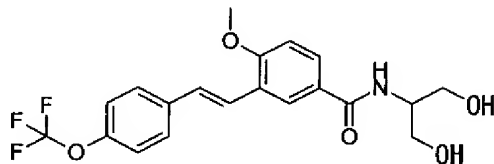
[0850]  $^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  3. 20-3. 30 (1H, m), 3. 30-3. 50 (3H, m), 3. 60-3. 75 (1H, m), 3. 92 (3H, s), 4. 61 (1H, t,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 4. 85 (1H, d,  $J=4.6\text{Hz}$ ), 7. 13 (1H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 7. 30-7. 50 (4H, m), 7. 72 (2H, d,  $J=8.9\text{Hz}$ ), 7. 82 (1H, dd,  $J=8.5\text{Hz}, 2.0\text{Hz}$ ), 8. 21 (1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 8. 41 (1H, bs)。

[0851] ESI(LC/MSポジティブモード)  $m/z$  412 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ); 保持時間 3. 33分(高速液体クロマトグラフィーの条件1)。

[0852] [実施例2-2-26]

N-(2-ヒドロキシ-1-ヒドロキシメチル-エチル)-4-メトキシ-3-[(E)-2-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-ビニル]-ベンズアミド(化合物2-2-26)の製造

[0853] [化178]



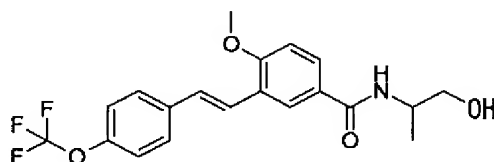
[0854] 実施例1-2-3工程Cに記載の方法と同様の操作で、実施例2-2-1工程Bで得られた4-メトキシ-3-[(E)-2-(4-トリフルオロメトキシフェニル)ビニル]安息香酸と2-アミノ-1, 3-プロパンジオールから合成した。

[0855] ESI(LC/MSポジティブモード) $m/z$  412( $M+H^+$ );保持時間 3.29分(高速液体クロマトグラフィーの条件1)。

[0856] [実施例2-2-27]

N-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)-4-メトキシ-3-[(E)-2-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-ビニル]-ベンズアミド(化合物2-2-27)の製造

[0857] [化179]



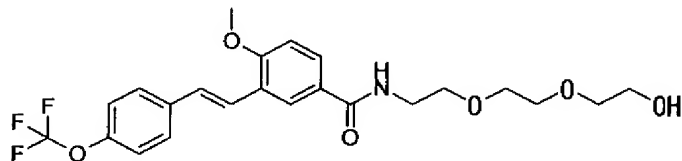
[0858] 実施例1-2-3工程Cに記載の方法と同様の操作で、実施例2-2-1工程Bで得られた4-メトキシ-3-[(E)-2-(4-トリフルオロメトキシフェニル)ビニル]安息香酸と(±)-2-アミノ-1-プロパノールから合成した。

[0859] ESI(LC/MSポジティブモード) $m/z$  396( $M+H^+$ );保持時間 3.21分(高速液体クロマトグラフィーの条件1)。

[0860] [実施例2-2-28]

N-{2-[2-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-エトキシ]-エチル}-4-メトキシ-3-[(E)-2-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-ビニル]-ベンズアミド(化合物2-2-28)の製造

[0861] [化180]



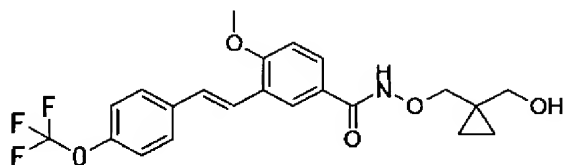
[0862] 実施例1-2-3工程Cに記載の方法と同様の操作で、実施例2-2-1工程Bで得られた4-メトキシ-3-[(E)-2-(4-トリフルオロメトキシフェニル)ビニル]安息香酸と2-[2-(2-ヒドロキシエトキシ)エトキシ]エチルアミンから合成した。

[0863] ESI(LC/MSポジティブモード) $m/z$  470( $M+H^+$ );保持時間 3.43分(高速液体クロマトグラフィーの条件1)。

[0864] [実施例2-2-29]

N-(1-ヒドロキシメチル-シクロプロピルメトキシ)-4-メトキシ-3-[(E)-2-(4-トリフルオロメトキシ-フェニル)-ビニル]-ベンズアミド(化合物2-2-29)の製造

[0865] [化181]



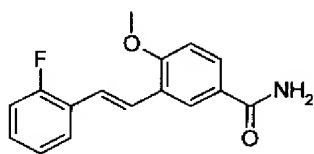
[0866] 実施例1-2-3工程Cに記載の方法と同様の操作で、実施例2-2-1工程Bで得られた4-メトキシ-3-[(E)-2-(4-トリフルオロメトキシフェニル)ビニル]安息香酸とO-(3-ヒドロキシ-2-シクロプロピリデン)プロピル-ヒドロキシルアミンから合成した。

[0867] ESI(LC/MSポジティブモード) $m/z$  438( $M+H^+$ );保持時間 3.64分(高速液体クロマトグラフィーの条件1)。

[0868] [実施例2-2-30]

3-[(E)-2-(2-フルオロフェニル)-ビニル]-4-メトキシベンズアミド(化合物2-2-30)の製造

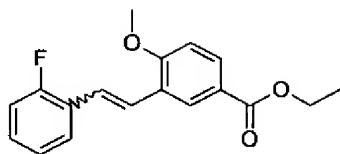
[0869] [化182]



[0870] 工程A

3-[2-(2-フルオロフェニル)-ビニル]-4-メトキシ安息香酸エチルの調製

[0871] [化183]



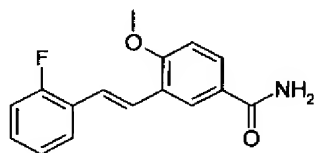
[0872] ポリマー担持トリフェニルホスフィン1.0g (Fluka社製、CAS番号39319-11-4)、2-フルオロベンジルブロミド1.1gにN, N-ジメチルホルムアミド5mLを加え、80℃で10時間攪拌した。反応物をろ過後、N, N-ジメチルホルムアミド、ジクロロメタン、メタノールで洗浄し、残渣を減圧下乾燥して、ポリマー担持(2-フルオロベンジル)トリフェニルホスホニウムブロミドを調製した。このうち144mgを実施例1-2-1工程Cで得られた3-ホルミル-4-メトキシ安息香酸エチル30mgのメタノール溶液(2mL)に加えた。28%ナトリウムメトキシド80  $\mu$ Lを加えた後、封管して70℃で4時間攪拌した。残渣を酢酸エチルで希釈し、精製水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。無水硫酸ナトリウムをろ別後、ろ液を減圧下濃縮した。残渣を減圧下乾燥し、3-[2-(2-フルオロフェニル)-ビニル]-4-メトキシ安息香酸エチル33mg (80%)を得た。

[0873] ESI(LC/MSポジティブモード) $m/z$  287( $M+H^+$ ); 保持時間 3.67分(高速液体クロマトグラフィーの条件1)。

[0874] 工程B

3-[(E)-2-(2-フルオロフェニル)-ビニル]-4-メトキシベンズアミドの調製

[0875] [化184]



[0876] 工程Aで得られた3-[2-(2-フルオロフェニル)-ビニル]-4-メトキシ安息香酸エチル30mgを四塩化炭素3mLに溶解し、ヨウ素3mgを加えて、室温で7日間攪拌し

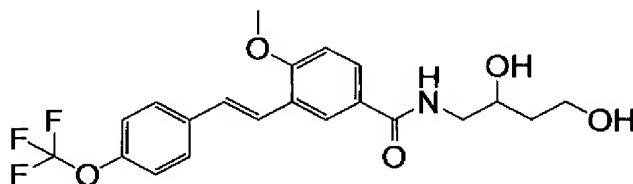
た。反応溶液を酢酸エチルで希釈し、飽和二亜硫酸ナトリウム水溶液、ついで飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。無水硫酸ナトリウムをろ別後、ろ液を減圧下濃縮した。残渣をメタノール2mLに溶解し、この溶液に20%水酸化カリウム水溶液100  $\mu$  Lを加え、60°Cで3時間攪拌した。反応液に0.1M塩酸をpH2付近になるまで少しずつ加えた後、この混合物を酢酸エチルで希釈し、精製水、ついで飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。無水硫酸ナトリウムをろ別後、ろ液を減圧下濃縮した。残渣をN, N-ジメチルホルムアミド5mLに溶解し、塩化アンモニウム11mg、ベンゾトリアゾール-1-オール水和物24mg、及び(3-ジメチルアミノプロピル)エチルカルボジイミド塩酸塩30mg、N, N-ジイソプロピルエチルアミン54  $\mu$  Lを加えた。この溶液を室温で15時間攪拌した後、0.1M塩酸5mL加えた。この混合物を酢酸エチルで2回抽出し、併せた有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。残渣をエタノールで洗浄後、減圧下乾燥し、3-[(E)-2-(2-フルオロフェニル)-ビニル]-4-メキシベンズアミド14mg (51%)を得た。

[0877] ESI(LC/MSポジティブモード)  $m/z$  272 ( $M+H^+$ ); 保持時間 2.84分 (高速液体クロマトグラフィーの条件3)。

[0878] [実施例2-2-31]

N-(2, 4-ジヒドロキシブチル)-4-メキシ-3-[(E)-2-(4-トリフルオロメトキシフェニル)ビニル]ベンズアミド(化合物2-2-31)の製造

[0879] [化185]



[0880] 実施例2-2-1工程Bで得られた4-メキシ-3-[(E)-2-(4-トリフルオロメトキシフェニル)ビニル]安息香酸814mgをN, N-ジメチルホルムアミド9  $\mu$  Lとジクロロメタン10mLに溶解し、塩化オキサリル0.32mLを少しずつ加え、室温で4時間攪拌した。反応液を減圧下留去し、乾燥することにより得られた淡黄色固体850mgのうち200

mgと4-アミノ-3-ヒドロキシ酪酸100mgを2mLのN, N-ジメチルホルムアミドに溶解した。この溶液にN, N-ジイソプロピルエチルアミン293  $\mu$  Lを加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物を分取高速液体クロマトグラフィーで精製し、3-ヒドロキシ-4-{4-メトキシ-3-[(E)-2-(4-トリフルオロメトキシフェニル)ビニル]ベンゾイルアミノ}酪酸55mg(22%)を得た。

[0881] ここで得られた3-ヒドロキシ-4-{4-メトキシ-3-[(E)-2-(4-トリフルオロメトキシフェニル)ビニル]ベンゾイルアミノ}酪酸27mgとN-メチルモルホリン15  $\mu$  Lを窒素雰囲気下3mLのテトラヒドロフランに溶解させ、-15°Cに冷却した。この溶液にクロロギ酸エチル13  $\mu$  Lを加え15分攪拌した後、水素化ホウ素リチウム18.4mgを加えた。-15°Cで30分攪拌した後、水1mLを加え反応をクエンチした。反応混合物を分取高速液体クロマトグラフィーで精製し、N-(2, 4-ジヒドロキシブチル)-4-メトキシ-3-[(E)-2-(4-トリフルオロメトキシフェニル)ビニル]-4-ベンズアミド21mg(78%)を得た。

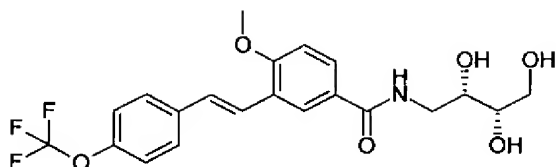
[0882]  $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.40-1.52(1H, m), 1.56-1.68(1H, m), 3.19-3.40(4H, m), 3.45-3.60(2H, m), 3.70-3.80(1H, m), 3.92(3H, s), 7.12(1H, d, J=8.6Hz), 7.33(1H, d, J=16.6Hz), 7.37(2H, d, J=8.5Hz), 7.45(1H, d, J=16.6Hz), 7.72(2H, d, J=8.5Hz), 7.83(1H, dd, J=8.6Hz, 2.1Hz), 8.20(1H, d, J=2.1Hz), 8.36(1H, bt, J=5.1Hz)。

[0883] ESI(LC/MSポジティブモード)426(M+H<sup>+</sup>);保持時間 3.27分(高速液体クロマトグラフィーの条件1)。

[0884] [実施例2-2-32]

4-メトキシ-3-[(E)-2-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-ビニル]-N-((2S, 3S)-2, 3, 4-トリヒドロキシブチル)ベンズアミド(化合物2-2-32)の製造

[0885] [化186]



[0886] 実施例1-2-3工程Cに記載の方法と同様の操作で、実施例2-2-1工程Bで得られた4-メキシ-3-[(E)-2-(4-トリフルオロメキシフェニル)ビニル]安息香酸と(2S, 3S)-4-アミノ-1, 2, 3-ブタントリオール(CAS登録番号:168113-19-7)から合成した。

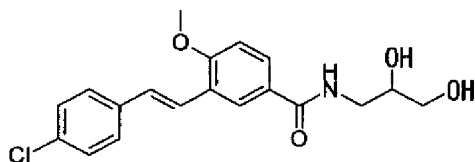
[0887]  $^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  3. 24-3. 35(1H, m), 3. 38-3. 47(4H, m), 3. 67-3. 72(1H, m), 3. 91(3H, s), 4. 42-4. 46(2H, m), 4. 54(1H, d,  $J=5.9\text{Hz}$ ), 7. 11(1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7. 30-7. 37(3H, m), 7. 43(1H, d,  $J=16.6\text{Hz}$ ), 7. 71(2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7. 82(1H, dd,  $J=8.8\text{Hz}$ , 2. 4 Hz), 8. 19(1H, d,  $J=2.4\text{Hz}$ ), 8. 39(1H, t,  $J=5.9\text{Hz}$ ).

[0888] ESI(LC/MSポジティブモード) $m/z$  442( $\text{M}+\text{H}^+$ ); 保持時間 2. 35分(高速液体クロマトグラフィーの条件2)。

[0889] [実施例2-2-33]

N-(2, 3-ジヒドロキシプロピル)-4-メキシ-3-[(E)-2-(4-クロロフェニル)-ビニル]ベンズアミド(化合物2-2-33)の製造

[0890] [化187]



[0891] 実施例1-2-3工程Cに記載の方法と同様の操作で、実施例2-2-7工程Bで得られた4-メキシ-3-[(E)-2-(4-クロロフェニル)ビニル]安息香酸と3-アミノ-1, 2



ープロパンジオールから合成した。

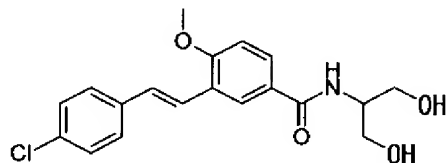
[0892]  $^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  3. 18–3. 24 (1H, m), 3. 30–3. 44 (3H, m), 3. 62–3. 67 (1H, m), 3. 91 (3H, s), 4. 58 (1H, t,  $J=5.9\text{Hz}$ ), 4. 83 (1H, d,  $J=4.9\text{Hz}$ ), 7. 11 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7. 29 (1H, d,  $J=16.6\text{Hz}$ ), 7. 41–7. 45 (3H, m), 7. 61 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7. 82 (1H, dd,  $J=8.8\text{Hz}$ ,  $2.0\text{Hz}$ ), 8. 19 (1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 8. 38 (1H, t,  $J=5.6\text{Hz}$ )。

[0893] ESI(LC/MSポジティブモード)  $m/z$  362, 364 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ); 保持時間 3. 10分 (高速液体クロマトグラフィーの条件1)。

[0894] [実施例2-2-34]

N-(2-ヒドロキシ-1-ヒドロキシメチル-エチル)-4-メトキシ-3-[(E)-2-(4-クロロフェニル)-ビニル]ベンズアミド (化合物2-2-34) の製造

[0895] [化188]



[0896] 実施例1-2-3工程Cに記載の方法と同様の操作で、実施例2-2-7工程Bで得られた4-メトキシ-3-[(E)-2-(4-クロロフェニル)ビニル]安息香酸と2-アミノ-1, 3-プロパンジオールから合成した。

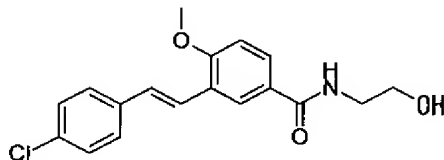
[0897]  $^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  3. 54 (4H, t,  $J=5.9\text{Hz}$ ), 3. 92 (3H, s), 3. 98 (1H, dt,  $J=8.1\text{Hz}$ ,  $5.9\text{Hz}$ ), 4. 66 (2H, t,  $J=5.9\text{Hz}$ ), 7. 11 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7. 29 (1H, d,  $J=16.6\text{Hz}$ ), 7. 41–7. 45 (3H, m), 7. 62 (2H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 7. 83 (1H, dd,  $J=8.8\text{Hz}$ ,  $2.0\text{Hz}$ ), 7. 91 (1H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 8. 17 (1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ )。

[0898] ESI(LC/MSポジティブモード)  $m/z$  362, 364 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ); 保持時間 3. 07分 (高速液体クロマトグラフィーの条件1)。

[0899] [実施例2-2-35]

N-(2-ヒドロキシエチル)-4-メキシ-3-[(E)-2-(4-クロロフェニル)-ビニル]  
ベンズアミド(化合物2-2-35)の製造

[0900] [化189]



[0901] 実施例1-2-3工程Cに記載の方法と同様の操作で、実施例2-2-7工程Bで得られた4-メキシ-3-[(E)-2-(4-クロロフェニル)ビニル]安息香酸と2-アミノエタールから合成した。

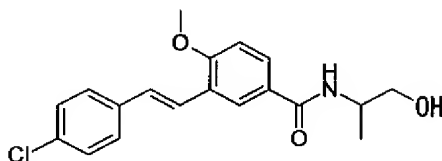
[0902]  $^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  3.31-3.37 (2H, m), 3.53 (2H, dt,  $J=6.3\text{Hz}, 5.8\text{Hz}$ ), 3.91 (3H, s), 4.74 (1H, t,  $J=5.8\text{Hz}$ ), 7.11 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.29 (1H, d,  $J=16.3\text{Hz}$ ), 7.41-7.45 (3H, m), 7.61 (2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.82 (1H, dd,  $J=8.8\text{Hz}, 2.4\text{Hz}$ ), 8.18 (1H, d,  $J=2.4\text{Hz}$ ), 8.39 (1H, t,  $J=5.4\text{Hz}$ ).

[0903] ESI(LC/MSポジティブモード)  $m/z$  332, 334 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ); 保持時間 3.25分 (高速液体クロマトグラフィーの条件1)。

[0904] [実施例2-2-36]

N-(2-ヒドロキシ-1-メチルエチル)-4-メキシ-3-[(E)-2-(4-クロロフェニル)-ビニル]ベンズアミド(化合物2-2-36)の製造

[0905] [化190]



[0906] 実施例1-2-3工程Cに記載の方法と同様の操作で、実施例2-2-7工程Bで得ら

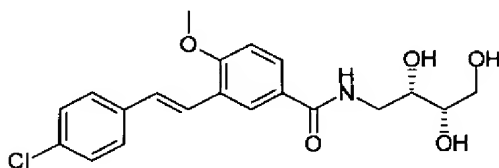
れた4-メトキシ-3-[(E)-2-(4-クロロフェニル)ビニル]安息香酸と(±)-2-アミノ-1-プロパノールから合成した。

[0907] ESI(LC/MSポジティブモード) $m/z$  346, 348( $M+H^+$ );保持時間 3.36分(高速液体クロマトグラフィーの条件1)。

[0908] [実施例2-2-37]

3-[(E)-2-(4-クロロフェニル)-ビニル]-4-メトキシ-N-((2S, 3S)-2, 3, 4-トリヒドロキシブチル)ベンズアミド(化合物2-2-37)の製造

[0909] [化191]



[0910] 実施例1-2-3工程Cに記載の方法と同様の操作で、実施例2-2-7工程Bで得られた4-メトキシ-3-[(E)-2-(4-クロロフェニル)ビニル]安息香酸と(2S, 3S)-4-アミノ-1, 2, 3-ブタントリオール(CAS登録番号:168113-19-7)から合成した。

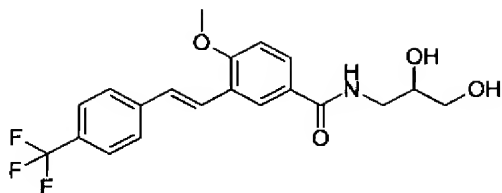
[0911]  $^1\text{H-NMR}$ (270MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  3.24-3.29(1H, m), 3.38-3.47(4H, m), 3.67-3.71(1H, m), 3.90(3H, s), 4.41-4.46(2H, m), 4.53(1H, d,  $J=5.4\text{Hz}$ ), 7.11(1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.28(1H, d,  $J=16.6\text{Hz}$ ), 7.40-7.45(3H, m), 7.61(2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.81(1H, dd,  $J=8.8\text{Hz}$ , 2.0Hz), 8.18(1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 8.37(1H, t,  $J=5.6\text{Hz}$ )。

[0912] ESI(LC/MSポジティブモード) $m/z$  392, 394( $M+H^+$ );保持時間 2.11分(高速液体クロマトグラフィーの条件2)。

[0913] [実施例2-2-38]

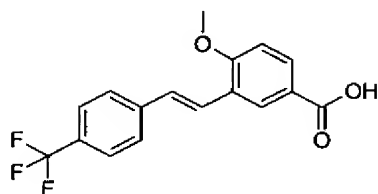
N-(2, 3-ジヒドロキシプロピル)-4-メトキシ-3-[(E)-2-(4-トリフルオロメチルフェニル)ビニル]ベンズアミド(化合物2-2-38)の製造

[0914] [化192]

[0915] 工程A

4-メトキシ-3-[(E)-2-(4-トリフルオロメチルフェニル)ビニル]安息香酸の調製

[0916] [化193]



[0917] 実施例2-2-1工程Aに記載の方法と同様の操作にて、(4-トリフルオロメチルベンジル)ホスホン酸ジエチルと実施例1-2-1工程Cで得られた3-ホルミル-4-メトキシ安息香酸エチルから合成される4-メトキシ-3-[(E)-2-(4-トリフルオロメチルフェニル)ビニル]安息香酸エチルより、実施例2-2-1工程Bに記載の方法と同様の操作にて合成した。

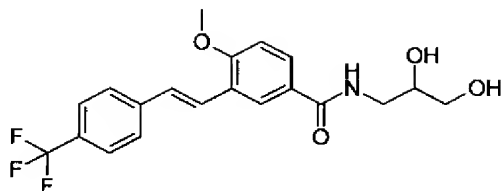
[0918]  $^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  3.99 (3H, s), 7.10 (1H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.28 (1H, d,  $J=16.5\text{Hz}$ ), 7.60 (1H, d,  $J=16.5\text{Hz}$ ), 7.64 (2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.73 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.98 (1H, dd,  $J=2.3\text{Hz}$ ,  $8.6\text{Hz}$ ), 8.30 (1H, d,  $J=2.3\text{Hz}$ ).

[0919] EI-MS (ポジティブモード)  $m/z$  322 ( $\text{M}^+$ )

工程B

N-(2,3-ジヒドロキシープロピル)-4-メトキシ-3-[(E)-2-(4-トリフルオロメチルフェニル)ビニル]ベンズアミドの調製

[0920] [化194]



[0921] 実施例1-2-3工程Cに記載の方法と同様の操作で、実施例2-2-38工程Aで得られた4-メトキシ-3-[(E)-2-(4-トリフルオロメチルフェニル)ビニル]安息香酸と3-アミノ-1, 2-プロパンジオールから合成した。

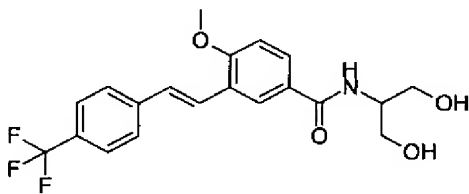
[0922]  $^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  3.43 (1H, dd,  $J=6.9\text{Hz}$ ,  $13.9\text{Hz}$ ), 3.51-3.63 (3H, m), 3.80-3.89 (1H, m), 3.97 (3H, s), 7.10 (1H, d,  $J=8.9\text{Hz}$ ), 7.33 (1H, d,  $J=16.5\text{Hz}$ ), 7.62 (1H, d,  $J=16.5\text{Hz}$ ), 7.64 (2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.73 (2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.82 (1H, dd,  $J=2.0\text{Hz}$ ,  $8.9\text{Hz}$ ), 8.19 (1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ )。

[0923] ESI(LC/MSポジティブモード)  $m/z$  396 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ); 保持時間 2.87分(高速液体クロマトグラフィーの条件3)。

[0924] [実施例2-2-39]

N-(2-ヒドロキシ-1-ヒドロキシメチル-エチル)-4-メトキシ-3-[(E)-2-(4-トリフルオロメチルフェニル)ビニル]ベンズアミド(化合物2-2-39)の製造

[0925] [化195]



[0926] 実施例1-2-3工程Cに記載の方法と同様の操作で、実施例2-2-38工程Aで得られた4-メトキシ-3-[(E)-2-(4-トリフルオロメチルフェニル)ビニル]安息香酸と2-アミノ-1, 3-プロパンジオールから合成した。

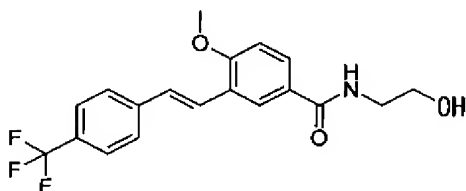
[0927]  $^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  3.75 (4H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 3.93 (3H, s), 4.19 (1H, quint.,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 7.09 (1H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.34 (1H, d,  $J=16.5\text{Hz}$ ), 7.57–7.66 (3H, m), 7.72 (2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.84 (1H, dd,  $J=2.3\text{Hz}$ ,  $8.6\text{Hz}$ ), 8.21 (1H, d,  $J=2.3\text{Hz}$ )。

[0928] ESI(LC/MSポジティブモード)  $m/z$  396 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ); 保持時間 2.84分(高速液体クロマトグラフィーの条件3)。

[0929] [実施例2-2-40]

N-(2-ヒドロキシエチル)-4-メトキシ-3-[(E)-2-(4-トリフルオロメチルフェニル)-ビニル]ベンズアミド(化合物2-2-40)の製造

[0930] [化196]



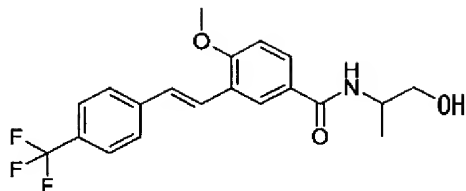
[0931] 実施例1-2-3工程Cに記載の方法と同様の操作で、実施例2-2-38工程Bで得られた4-メトキシ-3-[(E)-2-(4-トリフルオロメチルフェニル)ビニル]安息香酸と2-アミノエタールから合成した。

[0932] ESI(LC/MSポジティブモード)  $m/z$  366 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ); 保持時間 2.58分(高速液体クロマトグラフィーの条件2)。

[0933] [実施例2-2-41]

N-(2-ヒドロキシ-1-メチルエチル)-4-メトキシ-3-[(E)-2-(4-トリフルオロメチルフェニル)-ビニル]ベンズアミド(化合物2-2-41)の製造

[0934] [化197]



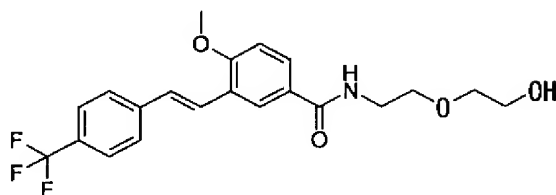
[0935] 実施例1-2-3工程Cに記載の方法と同様の操作で、実施例2-2-38工程Bで得られた4-メキシ-3-[(E)-2-(4-トリフルオロメチルフェニル)ビニル]安息香酸と(±)-2-アミノ-1-プロパノールから合成した。

[0936] ESI(LC/MSポジティブモード) $m/z$  380( $M+H^+$ );保持時間 2.73分(高速液体クロマトグラフィーの条件2)。

[0937] [実施例2-2-42]

N-[2-(2-ヒドロキシエトキシ)-エチル]-4-メキシ-3-[(E)-2-(4-トリフルオロメチルフェニル)-ビニル]ベンズアミド(化合物2-2-42)の製造

[0938] [化198]



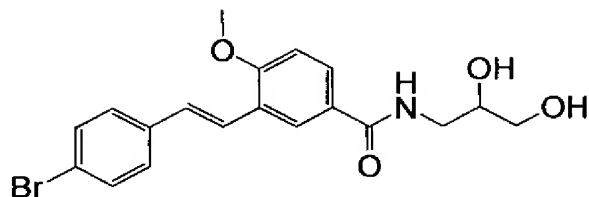
[0939] 実施例1-2-3工程Cに記載の方法と同様の操作で、実施例2-2-38工程Bで得られた4-メキシ-3-[(E)-2-(4-トリフルオロメチルフェニル)ビニル]安息香酸と2-(2-アミノエトキシ)エタノールから合成した。

[0940] ESI(LC/MSポジティブモード) $m/z$  410( $M+H^+$ );保持時間 2.59分(高速液体クロマトグラフィーの条件2)。

[0941] [実施例2-2-43]

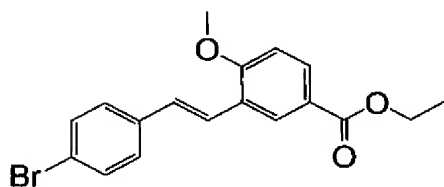
N-(2,3-ジヒドロキプロピル)-4-メキシ-3-[(E)-2-(4-ブロモフェニル)ビニル]-4-ベンズアミド(化合物2-2-43)の製造

[0942] [化199]

[0943] 工程A

3-[(E)-2-(4-ブロモフェニル)ビニル]-4-メトキシ安息香酸エチルの調製

[0944] [化200]



[0945] 実施例2-2-1工程Aに記載の方法と同様の操作で(4-ブロモベンジル)ホスホン酸ジエチルと実施例1-2-1工程Cで得られた3-ホルミル-4-メトキシ安息香酸エチルから合成した。

[0946]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1. 41 (3H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 3. 95 (3H, s), 4. 38 (2H, q,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 6. 92 (1H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7. 13 (1H, d,  $J=16.6\text{Hz}$ ), 7. 41 (2H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 7. 42 (1H, d,  $J=16.6\text{Hz}$ ), 7. 48 (2H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 7. 96 (1H, dd,  $J=8.6\text{Hz}$ , 2. 1Hz), 8. 26 (1H, d,  $J=2.1\text{Hz}$ ).

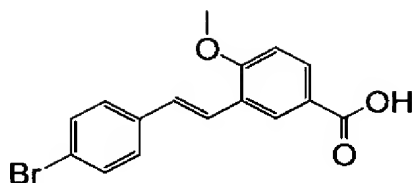
[0947] ESI(LC/MSポジティブモード) 361, 363 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ); 保持時間4. 12分(高速液体クロマトグラフィーの条件2)。

[0948] 工程B

3-[(E)-2-(4-ブロモフェニル)ビニル]-4-メトキシ安息香酸の調製



[0949] [化201]



[0950] 実施例2-2-1工程Bに記載の方法と同様の操作で、工程Aで得られた3-[(E)-2-(4-ブロモフェニル)ビニル]-4-メトキシ安息香酸エチルから合成した。

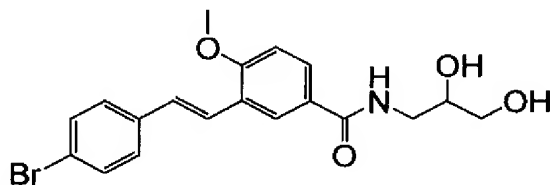
[0951]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  3.94 (3H, s), 7.15 (1H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.29 (1H, d,  $J=16.6\text{Hz}$ ), 7.44 (1H, d,  $J=16.6\text{Hz}$ ), 7.56 (2H, d,  $J=9.8\text{Hz}$ ), 7.58 (2H, d,  $J=9.8\text{Hz}$ ), 7.88 (1H, dd,  $J=8.6\text{Hz}$ ,  $2.0\text{Hz}$ ), 8.21 (1H, d,  $J=2.1\text{Hz}$ ) 12.75 (1H, bs)。

[0952] ESI (LC/MSポジティブモード) 333, 335 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ); 保持時間3.15分 (高速液体クロマトグラフィーの条件1)。

[0953] 工程C

N-(2, 3-ジヒドロキプロピル)-4-メトキシ-3-[(E)-2-(4-ブロモフェニル)ビニル]-4-ベンズアミドの調製

[0954] [化202]



[0955] 実施例1-2-3工程Cに記載の方法と同様の操作で、実施例2-2-43工程Bで得られた4-メトキシ-3-[(E)-2-(4-ブロモフェニル)ビニル]安息香酸と3-アミノ-1, 2-プロパンジオールから合成した。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  3.17-3.24 (1H, m), 3.35 (2H, t,  $J=5.9\text{Hz}$ ), 3.38-3.44 (1H, m), 3.61-3.68 (1H, m), 3.92 (3H, s), 4.57

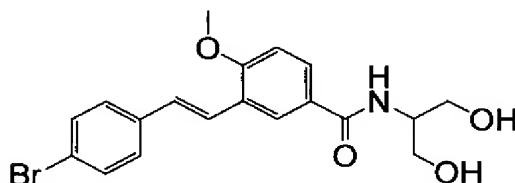
(1H, t, J=5.9Hz), 4.82(1H, d, J=4.9Hz), 7.12(1H, d, J=8.8Hz), 7.28(1H, d, J=16.4Hz), 7.45(1H, d, J=16.4Hz), 7.55(2H, d, J=8.8Hz), 7.58(2H, d, J=8.8Hz), 7.82(1H, dd, J=8.8Hz, 2.0Hz), 8.19(1H, d, J=2.0Hz), 8.38(1H, t, J=5.9Hz)。

[0956] ESI(LC/MSポジティブモード)406, 408(M+H<sup>+</sup>);保持時間 3.17分(高速液体クロマトグラフィーの条件1)。

[0957] [実施例2-2-44]

3-[(E)-2-(4-ブロモフェニル)ビニル]-N-(2-ヒドロキシ-1-ヒドロキシメチルエチル)-4-メキシベンズアミド(化合物2-2-44)の製造

[0958] [化203]



[0959] 実施例1-2-3工程Cに記載の方法と同様の操作で、実施例2-2-43工程Bで得られた4-メキシ-3-[(E)-2-(4-ブロモフェニル)ビニル]安息香酸と2-アミノ-1,3-プロパンジオールから合成した。

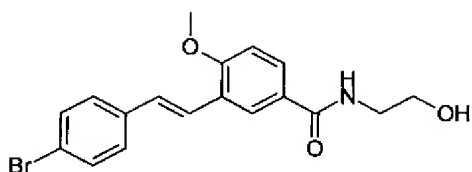
[0960] <sup>1</sup>H-NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3.54(4H, t, J=5.9Hz), 3.92(3H, s), 3.94-4.02(1H, m), 4.66(2H, t, J=5.9Hz), 7.12(1H, d, J=8.8Hz), 7.28(1H, d, J=16.1Hz), 7.45(1H, d, J=16.1Hz), 7.55(2H, d, J=9.5Hz), 7.58(2H, d, J=9.5Hz), 7.83(1H, dd, J=8.8Hz, 2.1Hz), 7.92(1H, d, J=7.8Hz), 8.18(1H, d, J=2.1Hz)。

[0961] ESI(LC/MSポジティブモード)406, 408(M+H<sup>+</sup>);保持時間 3.14分(高速液体クロマトグラフィーの条件1)。

[0962] [実施例2-2-45]

3-[(E)-2-(4-ブロモフェニル)-ビニル]-N-(2-ヒドロキシエチル)-4-メキシベンズアミド(化合物2-2-45)の製造

[0963] [化204]



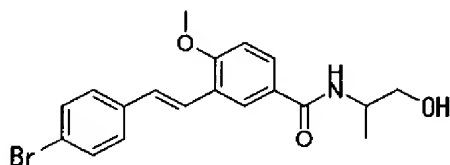
[0964] 実施例1-2-3工程Cに記載の方法と同様の操作で、実施例2-2-43工程Bで得られた4-メトキシ-3-[(E)-2-(4-ブロモフェニル)ビニル]安息香酸と2-アミノエタールから合成した。

[0965] ESI(LC/MSポジティブモード) $m/z$  376, 378( $M+H^+$ );保持時間 2.52分(高速液体クロマトグラフィーの条件2)。

[0966] [実施例2-2-46]

3-[(E)-2-(4-ブロモフェニル)-ビニル]-N-(2-ヒドロキシ-1-メチルエチル)-4-メトキシベンズアミド(化合物2-2-46)の製造

[0967] [化205]



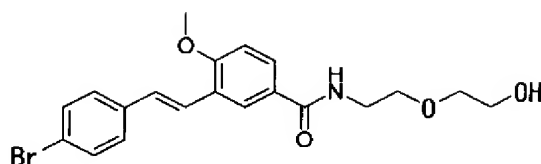
[0968] 実施例1-2-3工程Cに記載の方法と同様の操作で、実施例2-2-38工程Bで得られた4-メトキシ-3-[(E)-2-(4-ブロモフェニル)ビニル]安息香酸と(±)-2-アミノ-1-プロパノールから合成した。

[0969] ESI(LC/MSポジティブモード) $m/z$  390, 392( $M+H^+$ );保持時間 2.70分(高速液体クロマトグラフィーの条件2)。

[0970] [実施例2-2-47]

3-[(E)-2-(4-ブロモフェニル)-ビニル]-N-[2-(2-ヒドロキシエトキシ)-エチル]-4-メトキシベンズアミド(化合物2-2-47)の製造

[0971] [化206]



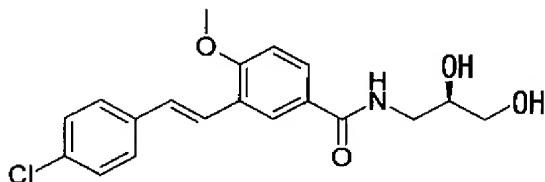
[0972] 実施例1-2-3工程Cに記載の方法と同様の操作で、実施例2-2-38工程Bで得られた4-メトキシ-3-[(E)-2-(4-ブロモフェニル)ビニル]安息香酸と2-(2-アミノエトキシ)エタノールから合成した。

[0973] ESI(LC/MSポジティブモード) $m/z$  420, 422( $M+H^+$ );保持時間 2.53分(高速液体クロマトグラフィーの条件2)。

[0974] [実施例2-2-48]

N-[(R)-2,3-ジヒドロキシプロピル]-4-メトキシ-3-[(E)-2-(4-クロロフェニル)-ビニル]ベンズアミド(化合物2-2-48)の製造

[0975] [化207]



[0976] 実施例1-2-3工程Cに記載の方法と同様の操作で、実施例2-2-7工程Bで得られた4-メトキシ-3-[(E)-2-(4-クロロフェニル)ビニル]安息香酸と(R)-(+)-3-アミノ-1,2-プロパンジオール(和光純薬社製)から合成した。

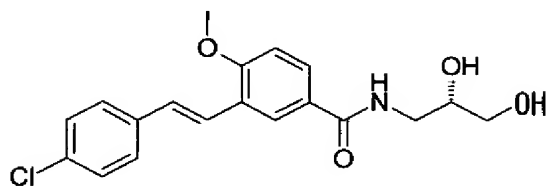
[0977]  $^1\text{H-NMR}$ (270MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  3.18-3.24(1H, m), 3.30-3.44(3H, m), 3.62-3.67(1H, m), 3.91(3H, s), 4.58(1H, t,  $J=5.9\text{Hz}$ ), 4.83(1H, d,  $J=4.9\text{Hz}$ ), 7.11(1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.29(1H, d,  $J=16.6\text{Hz}$ ), 7.41-7.45(3H, m), 7.61(2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.82(1H, dd,  $J=8.8\text{Hz}$ ,  $2.0\text{Hz}$ ), 8.19(1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 8.38(1H, t,  $J=5.6\text{Hz}$ )。

[0978] ESI(LC/MSポジティブモード) $m/z$  362, 364( $M+H^+$ );保持時間 3.10分  
(高速液体クロマトグラフィーの条件1)。

[0979] [実施例2-2-49]

N-[(S)-2,3-ジヒドロキシ-プロピル]-4-メトキシ-3-[(E)-2-(4-クロロフェニル)-ビニル]ベンズアミド(化合物2-2-49)の製造

[0980] [化208]



[0981] 実施例1-2-3工程Cに記載の方法と同様の操作で、実施例2-2-7工程Bで得られた4-メトキシ-3-[(E)-2-(4-クロロフェニル)ビニル]安息香酸と(S)-(-)-3-アミノ-1,2-プロパンジオール(和光純薬社製)から合成した。

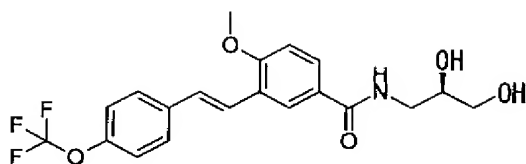
[0982]  $^1\text{H-NMR}$ (270MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  3.18-3.24(1H, m), 3.30-3.44(3H, m), 3.62-3.67(1H, m), 3.91(3H, s), 4.58(1H, t,  $J=5.9\text{Hz}$ ), 4.83(1H, d,  $J=4.9\text{Hz}$ ), 7.11(1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.29(1H, d,  $J=16.6\text{Hz}$ ), 7.41-7.45(3H, m), 7.61(2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.82(1H, dd,  $J=8.8\text{Hz}$ ,  $2.0\text{Hz}$ ), 8.19(1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 8.38(1H, t,  $J=5.6\text{Hz}$ )。

[0983] ESI(LC/MSポジティブモード) $m/z$  362, 364( $M+H^+$ );保持時間 3.10分  
(高速液体クロマトグラフィーの条件1)。

[0984] [実施例2-2-50]

(R)-N-(2,3-ジヒドロキシ-プロピル)-4-メトキシ-3-[(E)-2-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-ビニル]ベンズアミド(化合物2-2-50)の製造

[0985] [化209]



[0986] 実施例1-2-3工程Cに記載の方法と同様の操作で、実施例2-2-1工程Bで得られた4-メトキシ-3-[(E)-2-(4-トリフルオロメトキシフェニル)ビニル]安息香酸と(R)-3-アミノ-1,2-プロパンジオール(和光純薬社製)から合成した。

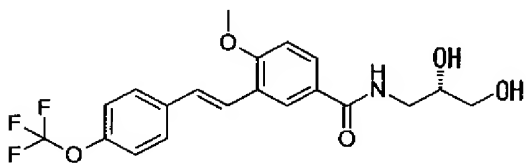
$^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  3.20-3.30 (1H, m), 3.30-3.50 (3H, m), 3.60-3.75 (1H, m), 3.92 (3H, s), 4.61 (1H, t,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 4.85 (1H, d,  $J=4.6\text{Hz}$ ), 7.13 (1H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 7.30-7.50 (4H, m), 7.72 (2H, d,  $J=8.9\text{Hz}$ ), 7.82 (1H, dd,  $J=8.5\text{Hz}$ ,  $2.0\text{Hz}$ ), 8.21 (1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 8.41 (1H, bs)。

[0987] ESI(LC/MSポジティブモード)  $m/z$  412 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ); 保持時間 3.33分(高速液体クロマトグラフィーの条件1)。

[0988] [実施例2-2-51]

(S)-N-(2,3-ジヒドロキシープロピル)-4-メトキシ-3-[(E)-2-(4-トリフルオロメトキシフェニル)ビニル]-ベンズアミド(化合物2-2-51)の製造

[0989] [化210]



[0990] 実施例1-2-3工程Cに記載の方法と同様の操作で、実施例2-2-1工程Bで得られた4-メトキシ-3-[(E)-2-(4-トリフルオロメトキシフェニル)ビニル]安息香酸と(S)-3-アミノ-1,2-プロパンジオール(和光純薬社製)から合成した。

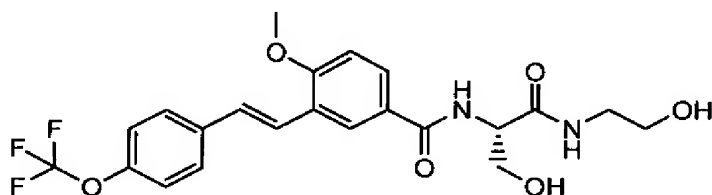
[0991]  $^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  3. 20–3. 30 (1H, m), 3. 30–3. 50 (3H, m), 3. 60–3. 75 (1H, m), 3. 92 (3H, s), 4. 61 (1H, t,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 4. 85 (1H, d,  $J=4.6\text{Hz}$ ), 7. 13 (1H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 7. 30–7. 50 (4H, m), 7. 72 (2H, d,  $J=8.9\text{Hz}$ ), 7. 82 (1H, dd,  $J=8.5\text{Hz}, 2.0\text{Hz}$ ), 8. 21 (1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 8. 41 (1H, bs)。

[0992] ESI(LC/MSポジティブモード)  $m/z$  412 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ); 保持時間 3. 33分 (高速液体クロマトグラフィーの条件1)。

[0993] [実施例2-2-52]

N-[(S)-2-ヒドロキシ-1-(2-ヒドロキシエチルカルバモイル)エチル]-4-メトキシ-3-[(E)-2-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-ビニル]-ベンズアミド (化合物2-2-52) の製造

[0994] [化211]



[0995] 実施例1-2-3工程Cに記載の製造方法と同様の操作で、実施例2-2-1工程Bで得られた4-メトキシ-3-[(E)-(4-トリフルオロメトキシフェニル)ビニル]安息香酸とO-tert-ブチル-L-セリンから(S)-3-tert-ブトキシ-2-{4-メトキシ-3-[(E)-2-(4-トリフルオロメトキシフェニル)ビニル]-ベンゾイルアミノ}-プロピオン酸を合成した。

[0996] (S)-3-tert-ブトキシ-2-{4-メトキシ-3-[(E)-2-(4-トリフルオロメトキシフェニル)ビニル]ベンゾイルアミノ}プロピオン酸25mg、2-ヒドロキシエチルアミン9  $\mu\text{L}$ 、ベンゾトリアゾール-1-オール1水和物19mg、及び(3-ジメチルアミノプロピル)エチルカルボジイミド塩酸塩25mgをN, N-ジメチルホルムアミド2mLに溶解し、N, N-ジイソプロピルエチルアミン53  $\mu\text{L}$ を加えた。この溶液を室温で一晩攪拌した後、再び2-ヒドロキシエチルアミン9  $\mu\text{L}$ 、ベンゾトリアゾール-1-オール1水和物19mg、及び(3-ジメチルアミノプロピル)エチルカルボジイミド塩酸塩25mg、N, N-ジイソプロピルエチルアミン53  $\mu\text{L}$ を加え、さらに一晩攪拌した。溶媒を減圧下留去した後、得られた

残留物に水を加え、ジクロロメタンで3回抽出した。各有機層をあわせた後、有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。無水硫酸ナトリウムはろ別後、ジクロロメタンで洗浄した。ろ液及び洗液をあわせ、ジクロロメタンを減圧下留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。N-[(S)-2-tert-ブトキシ-1-(2-ヒドロキシエチルカルバモイル)エチル]-4-メトキシ-3-[(E)-2-(4-トリフルオロメトキシフェニル)ビニル]ベンズアミド44mg (76%)を得た。

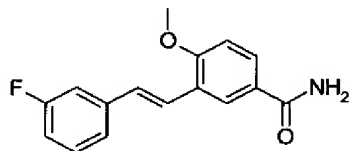
[0997] N-[(S)-2-t-ブトキシ-1-(2-ヒドロキシエチルカルバモイル)エチル]-4-メトキシ-3-[(E)-2-(4-トリフルオロメトキシフェニル)ビニル]ベンズアミド20mgにトリフルオロ酢酸1mLを加え、室温で20分攪拌した。溶媒を減圧下留去した後、得られた残留物をWaters社製996-600E勾配高速液体クロマトグラフィーを備えたマイクロマス(micromass社製ZMD)を用いて精製し、得られた固体は、減圧下乾燥し、N-[(S)-2-ヒドロキシ-1-(2-ヒドロキシエチルカルバモイル)エチル]-4-メトキシ-3-[(E)-2-(4-トリフルオロメトキシフェニル)ビニル]ベンズアミド9mg (57%)を得た。

[0998] ESI(LC/MSポジティブモード)m/z 469(M+H<sup>+</sup>); 保持時間 3.13分(高速液体クロマトグラフィーの条件1)。

[0999] [実施例2-3-1]

3-[(E)-2-(3-フルオロフェニル)-ビニル]-4-メトキシベンズアミド(化合物2-3-1)の製造

[1000] [化212]

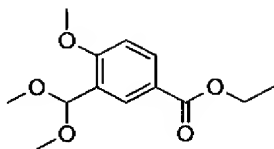


[1001] 工程A

3-ジメチルメチル-4-メトキシ安息香酸エチルの調製



[1002] [化213]



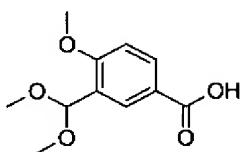
[1003] 実施例1-2-1工程Cで得られた3-ホルミル-4-メトキシ安息香酸エチル500mgをメタノール10mLに溶解し、オルトギ酸トリメチル263  $\mu$ L及びp-トルエンスルホン酸一水和物41mgを加えた後、2時間加熱還流を行った。冷却後、反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液5mLを加え、得られた混合物を減圧下濃縮した。残渣を酢酸エチルで希釈し、精製水、ついで飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。無水硫酸ナトリウムをろ別後、ろ液を減圧下濃縮した。得られた残渣を減圧下乾燥し、3-ジメトキシメチル-4-メトキシ安息香酸エチル596mg (97%)を得た。

[1004]  $^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.38 (3H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 3.37 (6H, s), 3.91 (3H, s), 4.36 (2H, q,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 5.67 (1H, s), 6.93 (1H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 8.04 (1H, dd,  $J=8.6\text{Hz}$ , 2.3Hz), 8.21 (1H, d,  $J=2.3\text{Hz}$ ).

[1005] 工程B

3-ジメトキシメチル-4-メトキシ安息香酸の調製

[1006] [化214]



[1007] 工程Aで得られた3-ジメトキシメチル-4-メトキシ安息香酸エチル3.67gをメタノール20mLに溶解し、この溶液に20%水酸化カリウム水溶液12mLを加え、50°Cで3時間攪拌した。反応液を0°Cに冷却し、1M塩酸をpH7付近になるまで少しずつ加えた後、この混合物を減圧下濃縮した。残渣を酢酸エチルで希釈し、精製水、ついで飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。無水硫酸ナトリウムをろ別後、

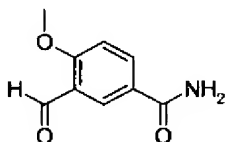
ろ液を減圧下濃縮した。得られた固体を減圧下乾燥し、3-ジメトキシメチル-4-メトキシ安息香酸1.82g(55%)を得た。

[1008]  $^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.36(6H, s), 3.94(3H, s), 5.68(1H, s), 6.96(1H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 8.10(1H, dd,  $J=8.6\text{Hz}$ ,  $2.0\text{Hz}$ ), 8.29(1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ )。

[1009] 工程C

3-ホルミル-4-メトキシベンズアミドの調製

[1010] [化215]



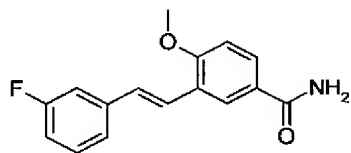
[1011] 工程Bで得られた3-ジメトキシメチル-4-メトキシ安息香酸1.81g、塩化アンモニウム0.65g、ベンゾトリアゾール-1-オール-水和物1.48g、及び(3-ジメチルアミノプロピル)エチルカルボジイミド塩酸塩1.85gをN,N-ジメチルホルムアミド50mLに溶解し、N,N-ジイソプロピルエチルアミン4.20mLを加えた。この溶液を室温で13時間攪拌した後、1M塩酸をpH2付近になるまで少しずつ加えた。この混合物を酢酸エチルで2回抽出し、併せた有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。残渣をエタノールで洗浄後、減圧下乾燥し、3-ホルミル-4-メトキシベンズアミド1.03g(71%)を得た。

[1012]  $^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.02(3H, s), 7.11(1H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 8.18-8.24(2H, m), 10.48(1H, s)。

[1013] 工程D

3-[(E)-2-(3-フルオロフェニル)-ビニル]-4-メトキシベンズアミドの調製

[1014] [化216]



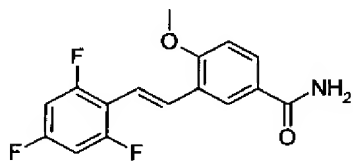
[1015] ポリマー担持トリフェニルホスフィン1.0g(Fluka社製、CAS番号39319-11-4)、3-フルオロベンジルブロミド1.1gにN,N-ジメチルホルムアミド5mLを加え、80℃で10時間攪拌した。反応物をろ過後、N,N-ジメチルホルムアミド、ジクロロメタン、メタノールで洗浄し、残渣を減圧下乾燥して、ポリマー担持(3-フルオロベンジル)トリフェニルホスホニウムブロミドを調製した。このうち111mgを工程Bで得られた3-ホルミル-4-メトキシベンズアミド20mgのメタノール溶液(2mL)に加えた。28%ナトリウムメトキシド62 $\mu$ Lを加えた後、封管して70℃で4時間攪拌した。反応混合物を薄層クロマトグラフィーで精製し、3-[(E)-2-(3-フルオロフェニル)-ビニル]-4-メトキシベンズアミド4mg(13%)を得た。

[1016] ESI(LC/MSポジティブモード)m/z 272(M+H<sup>+</sup>); 保持時間 3.29分 (高速液体クロマトグラフィーの条件1)。

[1017] [実施例2-3-2]

4-メトキシ-3-[(E)-2-(2,4,6-トリフルオロフェニル)-ビニル]ベンズアミド(化合物2-3-2)の製造

[1018] [化217]



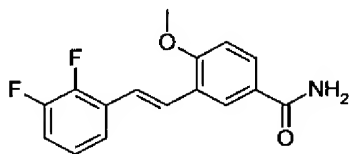
[1019] 実施例2-3-1工程Dと同様の操作で2,4,6-トリフルオロベンジルブロミドから合成した。

[1020] ESI(LC/MSポジティブモード)m/z 308(M+H<sup>+</sup>); 保持時間 3.33分 (高速液体クロマトグラフィーの条件1)。

[1021] [実施例2-3-3]

3-[(E)-2-(2, 3-ジフルオロフェニル)-ビニル]-4-メキシベンズアミド(化合物2-3-3)の製造

[1022] [化218]



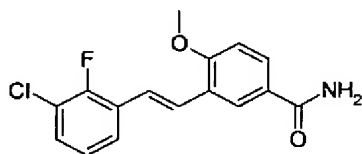
[1023] 実施例2-3-1工程Dと同様の操作で2, 3-ジフルオロベンジルブロミドから合成した。

[1024] ESI(LC/MSポジティブモード) $m/z$  290( $M+H^+$ ); 保持時間 3.28分 (高速液体クロマトグラフィーの条件1)。

[1025] [実施例2-3-4]

3-[(E)-2-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-ビニル]-4-メキシベンズアミド(化合物2-3-4)の製造

[1026] [化219]



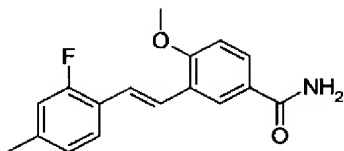
[1027] 実施例2-3-1工程Dと同様の操作で3-クロロ-2-フルオロベンジルブロミドから合成した。

[1028] ESI(LC/MSポジティブモード) $m/z$  306、308( $M+H^+$ ); 保持時間 3.46分 (高速液体クロマトグラフィーの条件1)。

[1029] [実施例2-3-5]

3-[(E)-2-(2-フルオロ-4-メチルフェニル)-ビニル]-4-メキシベンズアミド(化合物2-3-5)の製造

[1030] [化220]



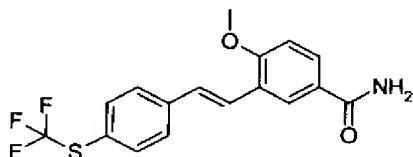
[1031] 実施例2-3-1工程Dと同様の操作で2-フルオロ-4-メチルベンジルブロミドから合成した。

[1032] ESI(LC/MSポジティブモード) $m/z$  286 ( $M+H^+$ ); 保持時間 3.41分(高速液体クロマトグラフィーの条件1)。

[1033] [実施例2-3-6]

4-メトキシ-3-[(E)-2-(4-トリフルオロメチルスルファニル-フェニル)-ビニル]-ベンズアミド(化合物2-3-6)の製造

[1034] [化221]



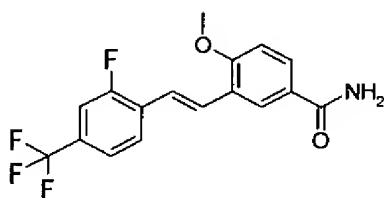
[1035] 4-(トリフルオロメチルチオ)ベンジルブロミド50.4mgおよび亜リン酸トリエチル32  $\mu$ Lの混合物を160°Cで16時間攪拌した。室温に冷却した後、3-ホルミル-4-メトキシベンズアミド20mg、1, 3, 4, 6, 7, 8-ヘキサヒドロ-2H-ピリミド[1, 2-a]ピリミジン26mgおよびTHF1mLを加え、室温で24時間、70°Cで6時間攪拌した。ここへさらに3-ホルミル-4-メトキシベンズアミド20mgを加え、70°Cで24時間攪拌した。この混合物を室温に冷却した後、メタノールで希釈し、SCX固層抽出カラム(Varian社製、1g)に通した。溶離液を濃縮して粗生成物93mgを得た。このうち46mgをWaters社製996-600E勾配高速液体クロマトグラフィーを備えたマイクロマス(micromass社製ZMD)を用いて精製し、得られた固体を減圧下乾燥して4-メトキシ-3-[(E)-2-(4-トリフルオロメチルスルファニル-フェニル)-ビニル]-ベンズアミド3.5mg(6%)を得た。

[1036] ESI(LC/MSポジティブモード) $m/z$  354( $M+H^+$ ); 保持時間 3.77分(高速液体クロマトグラフィーの条件1)。

[1037] [実施例2-3-7]

3-[(E)-2-(2-フルオロ-4-トリフルオロメチルフェニル)-ビニル]-ベンズアミド(化合物2-3-7)の製造

[1038] [化222]



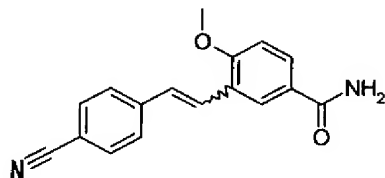
[1039] 実施例2-3-6に記載の製造方法と同様の操作で2-フルオロ-4-トリフルオロメチルベンジルブロミドと3-ホルミル-4-メトキシベンズアミドから合成した。

[1040] ESI(LC/MSポジティブモード) $m/z$  340( $M+H^+$ ); 保持時間 3.25分(高速液体クロマトグラフィーの条件3)。

[1041] [実施例2-3-8]

3-[2-(4-シアノフェニル)-ビニル]-4-メトキシベンズアミド(化合物2-3-8)の製造

[1042] [化223]



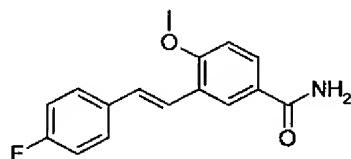
[1043] 実施例2-3-6に記載の製造方法と同様の操作で4-シアノベンジルブロミドと3-ホルミル-4-メトキシベンズアミドから合成した。

[1044] ESI(LC/MSポジティブモード) $m/z$  279( $M+H^+$ ); 保持時間 Z体 2.86分、E体 2.98分(高速液体クロマトグラフィーの条件1)。

[1045] [実施例2-4-1]

3-[(E)-2-(4-フルオロフェニル)-ビニル]-4-メトキシベンズアミド(化合物2-4-1)の製造

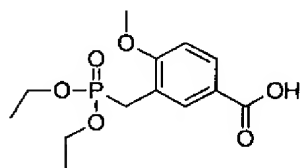
[1046] [化224]



[1047] 工程A

3-(ジエトキシホスホニルメチル)-4-メトキシ安息香酸の調製

[1048] [化225]



[1049] 実施例1-2-1工程Aで得られた3-クロロメチル-4-メトキシ安息香酸エチル10.00gを亜リン酸トリエチル8.25mLに溶解し、160℃で24時間攪拌した。冷却後、メタノール200mLに溶解し、この溶液に20%水酸化カリウム水溶液36mLを加え、60℃で1時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣を精製水で希釈し、ジエチルエーテルで洗浄した。1M塩酸を加えながら水層をpH2付近にした後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。無水硫酸ナトリウムをろ別後、ろ液を減圧下濃縮した。得られた固体を、減圧下乾燥し、3-(ジエトキシホスホニルメチル)-4-メトキシ安息香酸12.78g(98%)を得た。

[1050]  $^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1.16(6H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 3.22(2H, d,  $J=21.4\text{Hz}$ ), 3.87(3H, s), 3.94(4H, quintet,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 7.09(1H, d

,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 7.82–7.87 (2H, m), 12.62 (1H, bs)。

[1051] 工程B

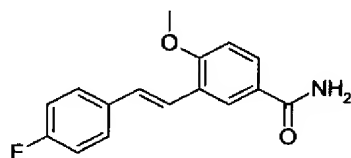
ポリマー担持3-(ジエトキシホスホニルメチル)-4-メトキシベンズアミドの調製  
Rinkレジン(Advanced Chemtech社製、0.8mmol/g) 8.06gにピペリジンとN,N-ジメチルホルムアミドの混合溶媒(1:4) 50mLを加え、室温で3時間激しく振とうした。反応物をろ過後、残ったレジンをジクロロメタン、メタノールで洗浄し、減圧下乾燥した(Kaiser テストの結果:陽性)。このレジンにN-メチル-2-ピロリジノン50mL、工程Aで得られた3-(ジエトキシホスホニルメチル)-4-メトキシ安息香酸5.85g、ベンゾトリアゾール-1-オール-水和物4.94g、及びN,N-ジイソプロピルカルボジイミド塩酸塩4.99mLを加え室温で15時間攪拌した。反応物をろ過後、ジクロロメタン、メタノールで洗浄し、残渣を減圧下乾燥して、ポリマー担持3-(ジエトキシホスホニルメチル)-4-メトキシベンズアミドを調製した。

[1052] Kaiser テストの結果:陰性。

[1053] 工程C

3-[(E)-2-(4-フルオロフェニル)-ビニル]-4-メトキシベンズアミドの調製

[1054] [化226]



[1055] 工程Bで得られたレジン100mgを反応容器に移し、4-フルオロベンズアルデヒド54  $\mu\text{L}$ 、1, 3, 4, 6, 7, 8-ヘキサヒドロ-2H-ピリミド[1, 2-a]ピリミジン70mg、N,N-ジメチルホルムアミド1.5mLを加えて、80°Cで13時間攪拌した。反応物をろ過後、メタノール、ジクロロメタンで洗浄し、残ったレジンを20%トリフロロ酢酸ジクロロメタン溶液2mLを加え、30秒間激しく振とうした。反応物をろ過後、ジクロロメタンで洗浄し、ろ液を減圧下濃縮した。得られた残留物をWaters社製996-600E勾配高速液体クロマトグラフィーを備えたマイクロマス(micromass社製ZMD)を用いて精製し



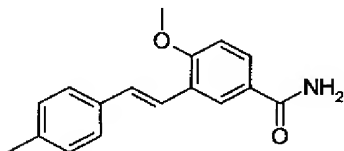
、得られた固体を減圧下乾燥し、3-[(E)-2-(4-フルオロフェニル)-ビニル]-4-メトキシベンズアミド6mgを得た。

[1056] ESI(LC/MSポジティブモード) $m/z$  272( $M+H^+$ ); 保持時間 2.39分 (高速液体クロマトグラフィーの条件2)。

[1057] [実施例2-4-2]

4-メトキシ-3-((E)-2-p-トルイル-ビニル)-ベンズアミド(化合物2-4-2)の製造

[1058] [化227]



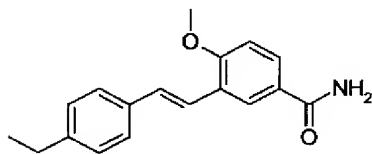
[1059] 実施例2-4-1工程Cと同様の操作で4-メチルベンズアルデヒドから合成した。

[1060] ESI(LC/MSポジティブモード) $m/z$  268( $M+H^+$ ); 保持時間 2.59分 (高速液体クロマトグラフィーの条件2)。

[1061] [実施例2-4-3]

3-[(E)-2-(4-エチルフェニル)-ビニル]-4-メトキシベンズアミド(化合物2-4-3)の製造

[1062] [化228]



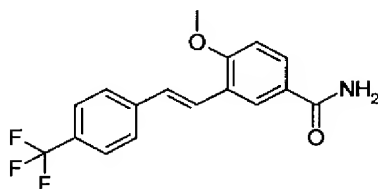
[1063] 実施例2-4-1工程Cと同様の操作で4-エチルベンズアルデヒドから合成した。

[1064] ESI(LC/MSポジティブモード) $m/z$  282( $M+H^+$ ); 保持時間 2.88分 (高速液体クロマトグラフィーの条件2)。

[1065] [実施例2-4-4]

4-メトキシ-3-[(E)-2-(4-トリフルオロメチルフェニル)-ビニル]-ベンズアミド(化合物2-4-4)の製造

[1066] [化229]



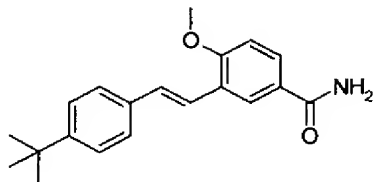
[1067] 実施例2-4-1工程Cと同様の操作で4-トリフルオロメチルベンズアルデヒドから合成した。

[1068] ESI(LC/MSポジティブモード) $m/z$  322( $M+H^+$ ); 保持時間 2.86分(高速液体クロマトグラフィーの条件2)。

[1069] [実施例2-4-5]

3-[(E)-2-(4-tert-ブチルフェニル)-ビニル]-4-メトキシベンズアミド(化合物2-4-5)の製造

[1070] [化230]



[1071] 実施例2-4-1工程Cと同様の操作で4-(tert-ブチル)ベンズアルデヒドから合成した。

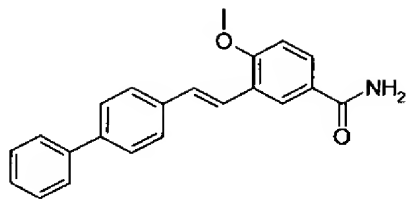
[1072] ESI(LC/MSポジティブモード) $m/z$  310( $M+H^+$ ); 保持時間 3.26分(高速液体クロマトグラフィーの条件2)。

[1073] [実施例2-4-6]

3-((E)-2-ビフェニル-4-イル-ビニル)-4-メトキシベンズアミド(化合物2-4-6)

)の製造

[1074] [化231]



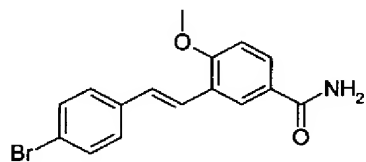
[1075] 実施例2-4-1工程Cと同様の操作でビフェニル-4-カルバルデヒドから合成した。

[1076] ESI(LC/MSポジティブモード) $m/z$  330( $M+H^+$ ); 保持時間 3.13分 (高速液体クロマトグラフィーの条件2)。

[1077] [実施例2-4-7]

3-[(E)-2-(4-ブロモフェニル)-ビニル]-4-メトキシベンズアミド(化合物2-4-7)の製造

[1078] [化232]



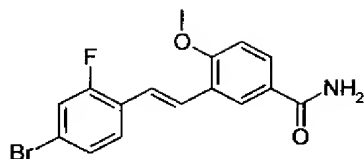
[1079] 実施例2-4-1工程Cと同様の操作で4-ブロモベンズアルデヒドから合成した。

[1080] ESI(LC/MSポジティブモード) $m/z$  332, 334( $M+H^+$ ); 保持時間 2.79分 (高速液体クロマトグラフィーの条件2)。

[1081] [実施例2-4-8]

3-[(E)-2-(4-ブロモ-2-フルオロフェニル)-ビニル]-4-メトキシベンズアミド(化合物2-4-8)の製造

[1082] [化233]



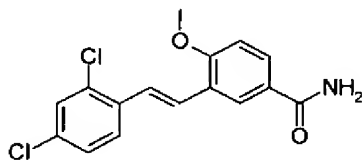
[1083] 実施例2-4-1工程Cと同様の操作で4-ブロモ-2-フルオロベンズアルデヒドから合成した。

[1084] ESI(LC/MSポジティブモード) $m/z$  350, 352( $M+H^+$ );保持時間 3.56分(高速液体クロマトグラフィーの条件1)。

[1085] [実施例2-4-9]

3-[(E)-2-(2,4-ジクロロフェニル)-ビニル]-4-メトキシベンズアミド(化合物2-4-9)の製造

[1086] [化234]



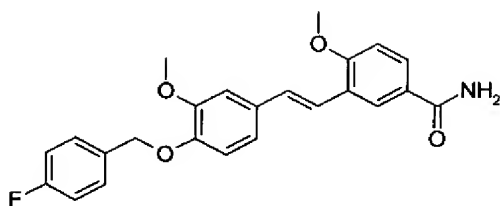
[1087] 実施例2-4-1工程Cと同様の操作で2,4-ジクロロベンズアルデヒドから合成した。

[1088] ESI(LC/MSポジティブモード) $m/z$  322, 324( $M+H^+$ );保持時間 3.59分(高速液体クロマトグラフィーの条件1)。

[1089] [実施例2-4-10]

3-{(E)-2-[4-(4-フルオロベンジルオキシ)-3-メトキシフェニル]-ビニル}-4-メトキシベンズアミド(化合物2-4-10)の製造

[1090] [化235]



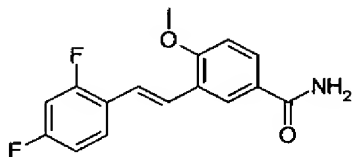
[1091] 実施例2-4-1工程Cと同様の操作で4-(4-フルオロベンジルオキシ)-3-メトキシベンズアルデヒドから合成した。

[1092] ESI(LC/MSポジティブモード) $m/z$  408( $M+H^+$ );保持時間 3.54分(高速液体クロマトグラフィーの条件1)。

[1093] [実施例2-4-11]

3-[(E)-2-(2,4-フルオロフェニル)-ビニル]-4-メトキシベンズアミド(化合物2-4-11)の製造

[1094] [化236]



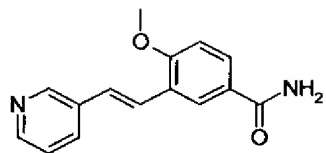
[1095] 実施例2-4-1工程Cと同様の操作で2,4-ジフルオロベンズアルデヒドから合成した。

[1096] ESI(LC/MSポジティブモード) $m/z$  290( $M+H^+$ );保持時間 3.27分(高速液体クロマトグラフィーの条件1)。

[1097] [実施例2-4-12]

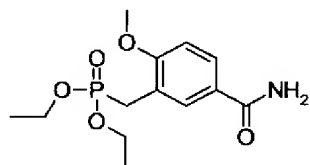
4-メトキシ-3-((E)-2-ピリジン-3-イル-ビニル)ベンズアミド(化合物2-4-12)の製造

[1098] [化237]

[1099] 工程A

3-(ジエトキシホスホニルメチル)-4-メトキシベンズアミドの調製

[1100] [化238]



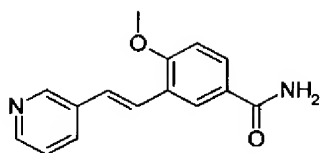
[1101] 実施例2-4-1工程Aで得られた3-(ジエトキシホスホニルメチル)-4-メトキシ安息香酸3.00g、塩化アンモニウム1.06g、ベンゾトリアゾール-1-オール水和物2.28g、及び(3-ジメチルアミノプロピル)エチルカルボジイミド塩酸塩2.85gをN, N-ジメチルホルムアミド90mLに溶解し、N, N-ジイソプロピルエチルアミン5.18mLを加えた。この溶液を室温で12時間攪拌した後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、3-(ジエトキシホスホニルメチル)-4-メトキシベンズアミド2.78g(92%)を得た。

[1102]  $^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1.16(6H, t,  $J=6.9\text{Hz}$ ), 3.18(2H, d,  $J=21.5\text{Hz}$ ), 3.85(3H, s), 3.93(4H, quintet,  $J=6.9\text{Hz}$ ), 7.03(1H, d,  $J=9.2\text{Hz}$ ), 7.19(1H, bs), 7.78-7.85(3H, m)。

[1103] 工程B

4-メトキシ-3-((E)-2-ピリジン-3-イルビニル)ベンズアミドの調製

[1104] [化239]



[1105] 工程Aで得られた3-(ジエトキシホスホニルメチル)-4-メトキシベンズアミド30mg、ピリジン-3-カルバルデヒド28 $\mu$ L、1, 3, 4, 6, 7, 8-ヘキサヒドロ-2H-ピリミド[1, 2-a]ピリミジン40mg、N, N-ジメチルホルムアミド1.0mLを加えて、80°Cで12時間攪拌した。反応物をろ過後、ろ液をWaters社製996-600E勾配高速液体クロマトグラフィーを備えたマイクロマス(micromass社製ZMD)を用いて精製し、得られた固体は、減圧下乾燥し、4-メトキシ-3-((E)-2-ピリジン-3-イル-ビニル)ベンズアミド6mg(24%)を得た。

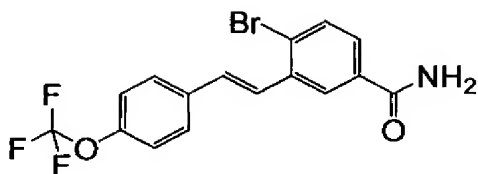
[1106]  $^1\text{H-NMR}$ (270MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3.93(3H, s), 7.12(1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.28(1H, bs), 7.33(1H, d,  $J=17.0\text{Hz}$ ), 7.41(1H, dd,  $J=8.4\text{Hz}$ , 4.4Hz), 7.52(1H, d,  $J=17.0\text{Hz}$ ), 7.85(1H, dd,  $J=8.8\text{Hz}$ , 2.4Hz), 7.94(1H, bs), 8.03-8.06(1H, m), 8.23(1H, d,  $J=2.4\text{Hz}$ ), 8.47(1H, dd, 4.4Hz, 1.6Hz), 8.75(1H, d,  $J=2.4\text{Hz}$ )。

[1107] ESI(LC/MSポジティブモード) $m/z$  255( $M+H^+$ ); 保持時間 1.78分(高速液体クロマトグラフィーの条件1)。

[1108] [実施例2-5-1]

4-ブロモ-3-[(E)-2-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-ビニル]-ベンズアミド(化合物2-5-1)の製造

[1109] [化240]



[1110] (4-トリフルオロメトキシベンジル)ホスホン酸ジエチル7.8gをDMF100mLに溶解させ、これに4-ブromo-3-ホルミルーベンゾニトリル5.0gを加え、 $-25^{\circ}\text{C}$ まで冷却した。これにカリウム-tert-ブトキシド6.4gを加えて $-25^{\circ}\text{C}$ で2時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水100mL、水100mLを加え、酢酸エチル(100mL)で3回抽出した。各有機層をあわせた後、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。硫酸マグネシウムをろ別後、ろ液を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー100gに供し、溶出液(酢酸エチル及びn-ヘキサン1対10)にて4-ブromo-3-[2-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-ビニル]-ベンゾニトリルの粗精製物3.9gを得た。

[1111] このものを四塩化炭素100mLに溶解し、ヨウ素0.4gを加え、500Wハロゲンランプにて照射下、室温にて15.5時間攪拌した。反応液に亜ジチオン酸ナトリウム2.7gを水157mLに溶解させた溶液を加え洗浄し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。硫酸マグネシウムをろ別後、ろ液を減圧下濃縮し、黄色結晶3.8gを得た。

[1112] このものをジメチルスルホキシド35mLに溶解し、炭酸カリウム2.8gを30%過酸化水素水5.2mLに溶解させた溶液を $0^{\circ}\text{C}$ にてゆっくり加え、室温にて1.5時間攪拌した。反応懸濁液に水を加え、生成した沈殿物をろ過し、水にて洗浄、減圧下乾燥し4-ブromo-3-[(E)-2-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-ビニル]-ベンズアミド粗結晶を得た。得られた粗結晶をメタノールにて再結晶し、4-ブromo-3-[(E)-2-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-ビニル]-ベンズアミド1.1gを得た。

[1113]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.15 (1H, d,  $J=2.4\text{Hz}$ ), 7.68 (1H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 7.58 (2H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 7.50 (1H, dd,  $J=8.3\text{Hz}$ ,  $2.4\text{Hz}$ ), 7.



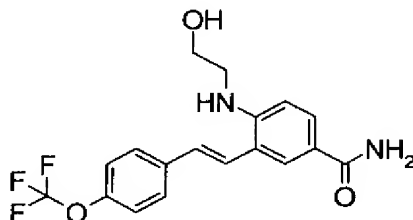
4.8 (1H, d, J=16.1 Hz), 7.24 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.13 (1H, d, J=16.1 Hz)。

[1114] ESI(LC/MSポジティブモード)  $m/z$  386, 388 ( $M+H^+$ ); 保持時間 3.20分 (高速液体クロマトグラフィーの条件2)

[実施例2-5-2]

4-(2-ヒドロキシエチルアミノ)-3-[(E)-2-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-ビニル]-ベンズアミド(化合物2-5-2)の製造

[1115] [化241]



[1116] 実施例2-5-1で得られた4-ブromo-3-[(E)-2-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-ビニル]-ベンズアミド50.2mg、トリス(ジベンジリデンアセトン)ニパラジウム(0)2.8mg、エタノールアミン10  $\mu$ L、2-(ジシクロヘキシルホスフィノ)ビフェニル2.6mgの入った容器をアルゴンにて置換し、これにリチウムビス(トリメチルシリル)アミド1.0Mテトラヒドロフラン溶液1mL加え、65℃にて3.5時間攪拌した。その後更にトリス(ジベンジリデンアセトン)ニパラジウム(0)2.0mg、エタノールアミン10  $\mu$ Lを加え、容器をアルゴンにて置換し、65℃にて13.5時間攪拌した。反応液を室温まで冷却し、1N塩酸を2mL加え中和し、水層を酢酸エチルで4回抽出した。各有機層を合わせた後、有機層をプレセップ脱水(和光純薬工業社製)にてろ過し、ろ液を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー11gに供し、溶出液(ジクロロメタン及びメタノール15対1)にて4-(2-ヒドロキシエチルアミノ)-3-[(E)-2-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-ビニル]-ベンズアミド5.6mgを得た。

[1117]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.91 (1H, d, J=2.4Hz), 7.63 (1H, dd, J=8.8Hz, 2.4Hz), 7.60 (1H, d, J=8.8Hz), 7.27 (1H, d, J=16.1Hz), 7.16 (1H, d, J=8.8Hz), 7.02 (1H, d, J=16.1Hz), 6.64 (1H, d, J=8.8

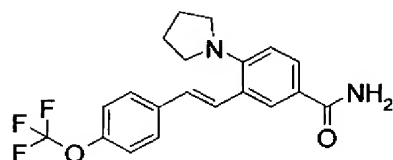
Hz), 3. 69 (2H, t, J=5. 9Hz), 3. 30 (2H, t, J=5. 9Hz)。

[1118] ESI(LC/MSポジティブモード) $m/z$  367 ( $M+H^+$ ); 保持時間 2. 96分(高速液体クロマトグラフィーの条件1)。

[1119] [実施例2-5-3]

4-ピロリジン-1-イル-3-[(E)-2-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-ビニル]-ベンズアミド(化合物2-5-3)の製造

[1120] [化242]



[1121] 実施例2-5-2と同様な操作で4-ブロモ-3-[(E)-2-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-ビニル]-ベンズアミドとピロリジンから合成した。

[1122] ESI(LC/MSポジティブモード) $m/z$  407 ( $M+H^+$ ); 保持時間 3. 09分(高速液体クロマトグラフィーの条件1)。

[1123] [実施例B-1]

#### 細胞増殖阻害試験

被験化合物はDMSOにて系列希釈後、 $Ca^{2+}$ ,  $Mg^{2+}$  不含りん酸緩衝生理食塩水で50倍希釈し、その10  $\mu$  lを96穴プレートに分注した。ヒトさい帯静脈血管内皮細胞(Human umbilical vein endothelial cell; HUVEC、Clonetics社より購入)は、PRMI1640培地に10%牛胎児血清、30  $\mu$  g/mL 血管内皮細胞成長培養助剤、50  $\mu$  g/mL ヘパリンの添加培地にて、ヒト肺癌細胞株Calu-6は、MEM培地に10%牛胎児血清、0.1 mM 非必須アミノ酸、1 mM ピルビン酸ナトリウムの添加培地にて、それぞれ細胞懸濁液を調製した。1ウェルあたり3000個の細胞数となるように各細胞懸濁液の190  $\mu$  Lを被験化合物添加済みプレートに分注し、37℃、5% 炭酸ガスインキュベーターにて培養した。72時間後、20  $\mu$  LのWST-1 (Roche Diagnostics社製)を各ウェルに添加し、2時間培養後、450 nmの吸光度(対象波長:650 nm)を測定した。被験化合物無添

加の対照に対し、被験化合物添加時の阻害率より、被験化合物の50%増殖阻害濃度 (IC<sub>50</sub> 値)を算出した。

[1124] 本発明の化合物群の代表例に関して、HUVEC、および、Calu-6のIC<sub>50</sub> 値を表1に示す。

[1125] [表1]

表 1. 50%増殖阻害濃度 (IC<sub>50</sub>値) /  $\mu$ M

化合物	HUVEC	Calu-6
1-1-1	2.27	>100
1-2-1	2.40	>100
1-3-1	0.19	>50
1-3-2	0.15	>50
1-3-5	0.14	>50
1-3-6	0.24	>50
1-3-7	0.28	>50
1-3-8	0.35	>50
1-3-10	0.76	>50
1-3-12	2.54	>50
1-3-16	4.60	>50
1-3-17	1.20	>25
1-3-18	1.25	>50
1-3-21	5.10	>50
1-3-23	2.85	>50
1-3-24	5.19	>50
1-3-39	2.36	>25
1-3-41	0.04	>50
1-3-45	0.05	>50

表 1. (続き) 50%増殖阻害濃度 (IC<sub>50</sub>値) /  $\mu$ M

化合物	HUVEC	Calu-6
2 - 1 - 1	0.17	>100
2 - 2 - 1	3.35	>50
2 - 2 - 2	2.27	>50
2 - 2 - 9	1.41	>25

[1127] 表1に記載したように、本発明に関する化合物群は、ヒト肺癌細胞株Calu-6と比べ、ヒトさい帯静脈血管内皮細胞(HUVEC)に対し、より強い細胞増殖阻害活性を有する。

[実施例B-2]

管腔形成阻害試験

血管新生測定キット(KURABO製)に終濃度20  $\mu$ Mで被験化合物を添加し、37°C、5% 炭酸ガスインキュベーターにて培養した。11日間の培養後、形成された管腔を70%エタノールで固定し、管腔染色キットCD31染色用(KURABO製)を用いて染色した。顕微鏡下、各ウェルの染色像を撮影、画像ファイルとして保存し、KURABOの血管新生定量ソフトを用い管腔形成面積を測定した。対照を100%とし、被験化合物添加ウェルの阻害率%を算出した。

[1128] 本発明の化合物群の代表例(20  $\mu$ M)に関して、HUVECの管腔形成阻害活性を表2に示す。

[1129] [表2]

表2. 管腔形成阻害活性

化合物	管腔形成阻害率(%)
1-1-1	43
1-2-1	68
1-3-5	91
1-3-6	46
1-3-7	67
1-3-10	46
1-3-12	27
1-3-16	80
1-3-17	80
1-3-18	29
1-3-21	71
1-3-23	27
1-3-24	28
1-3-39	20
1-3-41	82
1-3-45	31
2-1-1	93
2-2-1	60
2-2-2	77
2-2-9	79

[1130] 以上のように本発明に関する化合物群は、ヒト由来血管内皮細胞の管腔形成を阻

害する。

[1131] [実施例B-3]

抗腫瘍試験

ヒト肺癌細胞株Calu-6の細胞懸濁液をハanks液にて調製し、その $5.0 \times 10^6$ 個を雌性Balb/cヌードマウスそ頸部皮下に移植した。腫瘍体積が $200 \sim 250 \text{ mm}^3$ に達したときより、被験化合物を1日1回、11日間、経口投与した。腫瘍体積は、 $\pi/6 \times (\text{長径} \times \text{短径} \times \text{厚さ})$ の計算式にて算出し、腫瘍増殖阻害率は、対照群の腫瘍体積変化に対する被験化合物投与群の腫瘍体積変化より算出した。

[1132] 本発明の化合物群の代表例として、化合物1-1-1および化合物2-1-1の抗腫瘍試験結果を図1および図2にそれぞれ示す。図1-(A)および図2-(A)に示すように本発明に関する化合物群は抗腫瘍活性を有し、化合物1-1-1および化合物2-1-1の600 mg/kgの投与における腫瘍増殖阻害率(TGI)は、それぞれ82%および75%であった。さらに、図1-Bおよび図2-Bに示すように、被験化合物投与によるマウスの体重減少は認められず、また、その他毒性所見等も観察されなかった。

[1133] [実施例B-4]

腫瘍内血管数の測定

ヒト肺癌細胞株Calu-6の $5.0 \times 10^6$ 個を雌性Balb/cヌードマウスそ頸部皮下に移植し、腫瘍体積が $200 \sim 250 \text{ mm}^3$ に達した時点より、被験化合物を1日1回、11日間、経口投与した。最終投与から24時間後、マウスより移植組織を摘出し、腫瘍長径の中央部分を厚さ2～3 mmの組織片としてO.C.T. Compoundに抱埋、凍結組織標本とした。凍結切片を作成し、抗マウスCD31抗体を用いた免疫組織学的手法により、腫瘍組織中の血管を染色した。顕微鏡下、染色組織を撮影、画像ファイルとして保存し、Image Pro (Promega)にて染色された血管数の測定をした。血管密度減少率は、対照群の血管密度に対する減少率として算出した。

[1134] 本発明の化合物群の代表例である化合物1-1-1および化合物2-1-1の600 mg/kg投与による腫瘍組織内血管密度の減少率を表3に示す。

[1135] [表3]

表 3. 腫瘍組織内血管密度減少率

化合物	腫瘍内血管密度の 減少率 (%)
1 - 1 - 1	44
2 - 1 - 1	37

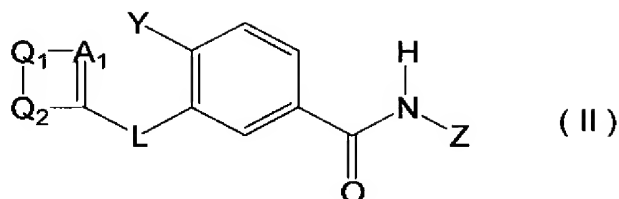
[1136] 以上のように本発明に関する化合物は生体内での血管新生抑制作用を有する。



## 請求の範囲

[1] 式(II):

[化1]



[式中、 $A_1$ はC- $X_1$ またはNであり;

$Q_1$ は、 $-A_2=A_3-$ 、または $-O-$ 、 $-S-$ および $-N(R_{10})-$ から選択されるヘテロ原子であり; $Q_2$ は、 $-A_4=A_5-$ 、または $-O-$ 、 $-S-$ および $-N(R_{10})-$ から選択されるヘテロ原子であり;ただし、 $Q_1$ および $Q_2$ が同時にヘテロ原子となることはなく;

$A_2$ はC- $X_2$ またはNであり、 $A_3$ はC- $X_3$ またはNであり、 $A_4$ はC- $X_4$ またはNであり、 $A_5$ はC- $X_5$ またはNであり;

$R_{10}$ は、水素原子、 $C_{1-6}$ アルキル、ハロ $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ アルキルカルボニルまたはアリールであり;ここで当該アリールは、ハロゲン原子、 $C_{1-6}$ アルキルおよび $C_{1-6}$ アルコキシから選択される1またはそれ以上の置換基で置換されていてもよく;

$X_1$ 、 $X_2$ 、 $X_3$ 、 $X_4$ および $X_5$ は、それぞれ独立に、水素原子、ヒドロキシ、ハロゲン原子、シアノ、ヒドロキシアミノカルボニル、ヒドロキシアミジノ、ニトロ、アミノ、アミジノ、グアニジノ、 $C_{1-6}$ アルキルアミノ、ジ $C_{1-6}$ アルキルアミノ、 $C_{1-6}$ アルキルアミジノ、ジ $C_{1-6}$ アルキルアミジノ、 $C_{1-6}$ アルキルグアニジノ、ジ $C_{1-6}$ アルキルグアニジノ、 $C_{1-6}$ アルキルチオ、 $C_{1-6}$ アルキルスルホ、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル、 $C_{1-6}$ アルキルホスホノ、ジ $C_{1-6}$ アルキルホスホノ、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ アルコキシ、 $C_{3-9}$ シクロアルキル、 $C_{3-9}$ シクロアルコキシ、 $C_{2-7}$ アルケニル、 $C_{2-7}$ アルキニル、 $C_{1-6}$ アルキルカルボニル、 $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル(以上19個の基は、ハロゲン原子、ヒドロキシ、アリール、ヘテロアリールおよびシアノから選択される1またはそれ以上の置換基により置換されていてもよい)、アリール、アリールオキシ、アリールカルボニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールカルボニルおよびアリール $C_{1-6}$ アルキルオキシ(以上7個の基は、ハロゲ

ン原子、 $C_{1-6}$  アルキルおよび $C_{1-6}$  アルコキシから選択される1またはそれ以上の置換基により置換されていてもよい)から成る群から選択され;または、

$X_1$  および  $X_2$ 、 $X_2$  および  $X_3$ 、 $X_3$  および  $X_4$ 、ならびに  $X_4$  および  $X_5$  は、それぞれが結合する炭素原子と一緒にあって、飽和または不飽和5〜7員炭素環、もしくは酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選択される1またはそれ以上のヘテロ原子を含む飽和または不飽和5〜7員ヘテロ環を形成し;

Yは、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{3-9}$  シクロアルキル、 $C_{2-7}$  アルケニル、 $C_{2-7}$  アルキニル、 $C_{1-6}$  アルキルカルボニル、 $C_{1-6}$  アルコシカルボニル、アリールカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、アリールオキシカルボニル、ヘテロアリールオキシカルボニル、 $C_{1-6}$  アルコキシ、 $C_{2-7}$  アルケニルオキシ、 $C_{2-7}$  アルキニルオキシ、 $C_{1-6}$  アルキルチオ、 $C_{1-6}$  アルキルスルホニル{以上15個の基は、飽和または不飽和3〜7員炭素環、1またはそれ以上の酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選択されるヘテロ原子を含む飽和または不飽和3〜7員ヘテロ環、ハロゲン原子、ヒドロキシ、 $C_{1-6}$  アルコキシ、ヒドロキシ $C_{1-6}$  アルコキシ、 $C_{1-6}$  アルコキシ $C_{1-6}$  アルコキシ、アミノ $C_{1-6}$  アルコキシ、 $N-C_{1-6}$  アルキルアミノ $C_{1-6}$  アルコキシ、 $N$ 、 $N-ジC_{1-6}$  アルキルアミノ $C_{1-6}$  アルコキシ、アミノ、 $C_{1-6}$  アルキルアミノ、ヒドロキシ $C_{1-6}$  アルキルアミノ、 $C_{1-6}$  アルコキシ $C_{1-6}$  アルキルアミノ、アミノ $C_{1-6}$  アルキルアミノ、 $ジC_{1-6}$  アルキルアミノ、ビス(ヒドロキシ $C_{1-6}$  アルキル)アミノ、ビス( $C_{1-6}$  アルコキシ $C_{1-6}$  アルキル)アミノ、ビス(アミノ $C_{1-6}$  アルキル)アミノ、アミジノ、 $C_{1-6}$  アルキルアミジノ、 $ジC_{1-6}$  アルキルアミジノ、グアニジノ、 $C_{1-6}$  アルキルグアニジノ、 $ジC_{1-6}$  アルキルグアニジノ、シアノ、カルボキシル、 $C_{1-6}$  アルコシカルボニル、 $C_{1-6}$  アルキルチオ、 $C_{1-6}$  アルキルスルホニル、 $C_{1-6}$  アルキルホスホノおよび $ジC_{1-6}$  アルキルホスホノから選択される1またはそれ以上の置換基により置換されていてもよい}、アミノ、 $C_{1-6}$  アルキルアミノ、 $ジC_{1-6}$  アルキルアミノ(以上2個の基は、飽和または不飽和3〜7員炭素環、1またはそれ以上の酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選択されるヘテロ原子を含む飽和または不飽和3〜7員ヘテロ環、ハロゲン原子、ヒドロキシ、 $C_{1-6}$  アルコキシ、ヒドロキシ $C_{1-6}$  アルコキシ、 $C_{1-6}$  アルコキシ $C_{1-6}$  アルコキシ、アミノ $C_{1-6}$  アルコキシ、 $N-C_{1-6}$  アルキルアミノ $C_{1-6}$  アルコキシ、 $N$ 、 $N-ジC_{1-6}$  アルキルアミノ $C_{1-6}$  アルコキシ、アミノ、 $C_{1-6}$  アルキルアミノ、ヒドロキシ $C_{1-6}$  アルキルアミノ、 $C_{1-6}$  アルコキシ $C_{1-6}$  アルキルアミ

ノ、アミノ $C_{1-6}$  アルキルアミノ、ジ $C_{1-6}$  アルキルアミノ、ビス(ヒドロキシ $C_{1-6}$  アルキル)アミノ、ビス( $C_{1-6}$  アルコキシ $C_{1-6}$  アルキル)アミノ、ビス(アミノ $C_{1-6}$  アルキル)アミノ、アミジノ、 $C_{1-6}$  アルキルアミジノ、ジ $C_{1-6}$  アルキルアミジノ、グアニジノ、 $C_{1-6}$  アルキルグアニジノ、ジ $C_{1-6}$  アルキルグアニジノ、シアノ、カルボキシル、 $C_{1-6}$  アルコキシカルボニル、 $C_{1-6}$  アルキルチオ、 $C_{1-6}$  アルキルスルホニル、 $C_{1-6}$  アルキルホスホノおよびジ $C_{1-6}$  アルキルホスホノから選択される1またはそれ以上の置換基により置換されていてもよい)、ハロゲン原子、ニトロ、シアノ、カルボキシルおよび1またはそれ以上の酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選択されるヘテロ原子を含む飽和または不飽和3〜7員ヘテロ環(当該ヘテロ環は、ヒドロキシ、 $C_{1-6}$  アルキル、ハロ $C_{1-6}$  アルキル、ヒドロキシ $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  アルコキシ $C_{1-6}$  アルキルおよびオキソから選択される1またはそれ以上の置換基により置換されていてもよい)から成る群から選択され;

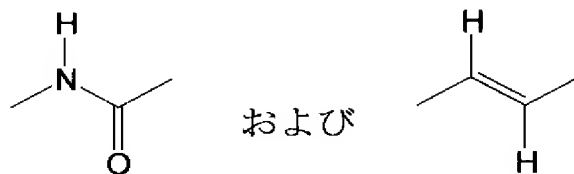
Zは、水素原子、ヒドロキシ、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{3-9}$  シクロアルキル{以上2つの基は、飽和または不飽和3〜7員炭素環(当該炭素環基は、 $C_{1-6}$  アルキル、ヒドロキシ $C_{1-6}$  アルキルおよび $C_{1-6}$  アルコキシ $C_{1-6}$  アルキルから選択される1またはそれ以上の置換基により置換されていてもよい)、1またはそれ以上の酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選択されるヘテロ原子を含む飽和または不飽和3〜7員ヘテロ環(当該ヘテロ環基は、 $C_{1-6}$  アルキル、ヒドロキシ $C_{1-6}$  アルキルおよび $C_{1-6}$  アルコキシ $C_{1-6}$  アルキルから選択される1またはそれ以上の置換基により置換されていてもよい)、ハロゲン原子、ヒドロキシ、 $C_{1-6}$  アルコキシ、ヒドロキシ $C_{1-6}$  アルコキシ、 $C_{1-6}$  アルコキシ $C_{1-6}$  アルコキシ、ヒドロキシ $C_{1-6}$  アルコキシ $C_{1-6}$  アルコキシ、アミノ $C_{1-6}$  アルコキシ、N- $C_{1-6}$  アルキルアミノ $C_{1-6}$  アルコキシ、N、N-ジ $C_{1-6}$  アルキルアミノ $C_{1-6}$  アルコキシ、アミノ、 $C_{1-6}$  アルキルアミノ、ヒドロキシ $C_{1-6}$  アルキルアミノ、 $C_{1-6}$  アルコキシ $C_{1-6}$  アルキルアミノ、アミノ $C_{1-6}$  アルキルアミノ、ジ $C_{1-6}$  アルキルアミノ、ビス(ヒドロキシ $C_{1-6}$  アルキル)アミノ、ビス( $C_{1-6}$  アルコキシ $C_{1-6}$  アルキル)アミノ、ビス(アミノ $C_{1-6}$  アルキル)アミノ、シアノ、カルボキシル、 $C_{1-6}$  アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、カルバモイル、 $C_{1-6}$  アルキルカルバモイル、ジ $C_{1-6}$  アルキルカルバモイル(以上2個の基は、ハロゲン原子、ヒドロキシ、シアノおよびアミノから選択される1またはそれ以上の置換基により置換されていてもよい)、ホスホノ、 $C_{1-6}$  アルキルホスホノ、ジ $C_{1-6}$  アルキルホスホノ、スルホン酸、および

$C_{1-6}$  アルキルスルホから選択される1またはそれ以上の置換基により置換されていてよい)、 $-OR_1$  および  $-NR_1R_2$  から成る群から選択され;

$R_1$  および  $R_2$  は、それぞれ独立に、水素原子、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  アルキルカルボニル、および1またはそれ以上の酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選択されるヘテロ原子を含む飽和または不飽和3〜7員ヘテロ環(以上の3個の基は、飽和または不飽和3〜7員炭素環、1またはそれ以上の酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選択されるヘテロ原子を含む飽和または不飽和3〜7員ヘテロ環、ハロゲン原子、ヒドロキシ、 $C_{1-6}$  アルコキシ、ヒドロキシ $C_{1-6}$  アルコキシ、 $C_{1-6}$  アルコキシ $C_{1-6}$  アルコキシ、アミノ $C_{1-6}$  アルコキシ、 $N-C_{1-6}$  アルキルアミノ $C_{1-6}$  アルコキシ、 $N,N$ -ジ $C_{1-6}$  アルキルアミノ $C_{1-6}$  アルコキシ、アミノ、 $C_{1-6}$  アルキルアミノ、ヒドロキシ $C_{1-6}$  アルキルアミノ、 $C_{1-6}$  アルコキシ $C_{1-6}$  アルキルアミノ、アミノ $C_{1-6}$  アルキルアミノ、ジ $C_{1-6}$  アルキルアミノ、ビス(ヒドロキシ $C_{1-6}$  アルキル)アミノ、ビス( $C_{1-6}$  アルコキシ $C_{1-6}$  アルキル)アミノ、ビス(アミノ $C_{1-6}$  アルキル)アミノ、シアノ、カルボキシル、 $C_{1-6}$  アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、ホスホノ、 $C_{1-6}$  アルキルホスホノ、ジ $C_{1-6}$  アルキルホスホノ、スルホン酸、および $C_{1-6}$  アルキルスルホから選択される1またはそれ以上の置換基により置換されていてよい)から成る群より選択され;または、 $R_1$  および  $R_2$  は結合する窒素原子と一緒にあって、1つの窒素原子とさらに1またはそれ以上の酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選択されるヘテロ原子を含んでもよい飽和または不飽和5〜7員ヘテロ環を形成し;

Lは式:

[化2]

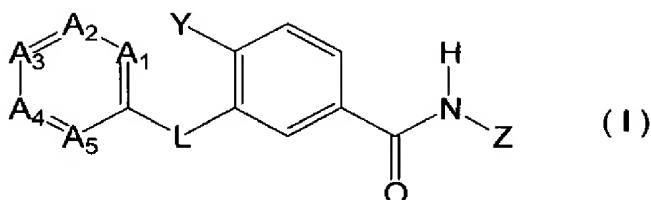


から選択される。]

で表される化合物またはそのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容されうる塩。

[2] 式(I):

[化3]



[式中、 $A_1$ 、 $A_2$ 、 $A_3$ 、 $A_4$ 、 $A_5$ 、L、Y、およびZは、請求項1において定義したとおりである。]

で表される、請求項1に記載の化合物またはそのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容されうる塩。

[3] Zが、水素原子、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{3-9}$  シクロアルキル、ヒドロキシ $C_{1-6}$  アルキル、ヒドロキシ $C_{1-6}$  アルコキシ $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  アルコキシ $C_{1-6}$  アルキル、シアノ $C_{1-6}$  アルキル、ピリジル $C_{1-6}$  アルキル、ジヒドロキシ $C_{1-6}$  アルキル、トリヒドロキシ $C_{1-6}$  アルキル、モルホリノ $C_{1-6}$  アルキル、(N, N-ジ $C_{1-6}$  アルキルアミノ) $C_{1-6}$  アルキルまたは(N, N-ビス(ヒドロキシ $C_{1-6}$  アルキル)アミノ) $C_{1-6}$  アルキルである、請求項1または2に記載の化合物またはそのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容されうる塩。

[4] Zが、水素原子、メチル、エチル、シクロプロピル、シクロペンチル、2-ヒドロキシエチル、2-(2-ヒドロキシエトキシ)エチル、2-メトキシエチル、2-シアノエチル、4-ピリジルメチル、1-メトキシブト-2-イル、2, 3-ジヒドロキシプロプ-1-イル、1, 3-ジヒドロキシプロプ-2-イル、1, 3-ジヒドロキシ-2-ヒドロキシメチルプロプ-2-イル、2-モルホリノエチル、1-ヒドロキシプロプ-2-イル、1-ヒドロキシ-3-メチルブチ-2-イル、2-(N, N-ジメチルアミノ)エチル、2-(N, N-ビス(2-ヒドロキシエチル)アミノ)エチル、2, 4-ジヒドロキシブチル、2, 3, 4-トリヒドロキシブチル、2, 3, 4, 5-テトラヒドロキシペンチルまたは2, 3, 4, 5, 6-ペンタヒドロキシヘキシルである、請求項3に記載の化合物またはそのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容されうる塩。

[5] Yが、ハロゲン原子、シアノ、 $C_{1-6}$  アルキル、ハロ $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{2-7}$  アルケニル、 $C_{2-7}$  アルキニル、 $C_{1-6}$  アルコキシ、 $C_{3-9}$  シクロアルキル $C_{1-6}$  アルコキシ、 $C_{2-7}$  アルキニルオキ

シ、またはハロC<sub>1-6</sub> アルコキシである、請求項1〜4のいずれか1項に記載の化合物またはそのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容されうる塩。

- [6] Yが、クロロ、ブロモ、シアノ、メチル、トリフルオロメチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、エチニル、メキシ、トリフルオロメキシ、シクロプロピルメキシ、2-ブチン-1-イルオキシ、または2-クロロエトキシである、請求項5に記載の化合物またはそのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容されうる塩。

- [7] A<sub>1</sub>はC-X<sub>1</sub>またはNであり、A<sub>2</sub>はC-X<sub>2</sub>またはNであり、A<sub>3</sub>はC-X<sub>3</sub>またはNであり、A<sub>4</sub>はC-X<sub>4</sub>またはNであり、A<sub>5</sub>はC-X<sub>5</sub>またはNであり；

X<sub>1</sub>、X<sub>2</sub>、X<sub>3</sub>、X<sub>4</sub>およびX<sub>5</sub>が、それぞれ独立に、水素原子、ハロゲン原子、C<sub>1-6</sub> アルキル、C<sub>1-6</sub> アルコキシ、ハロC<sub>1-6</sub> アルキル、ハロC<sub>1-6</sub> アルコキシ、C<sub>1-6</sub> アルキルチオおよびハロC<sub>1-6</sub> アルキルチオから選択され；または、X<sub>1</sub> およびX<sub>2</sub>、X<sub>2</sub> およびX<sub>3</sub>、X<sub>3</sub> およびX<sub>4</sub>、ならびにX<sub>4</sub> およびX<sub>5</sub>が、それぞれが結合する炭素原子と一緒にあって、シクロヘキサン環、シクロペンタン環、ベンゼン環、ピリジン環、ピリミジン環、1, 4-ジオキサン環、1, 3-ジオキソラン環、ピロール環、イミダゾール環、チアゾール環またはフラン環を形成する、請求項1または2に記載の化合物またはそのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容されうる塩。

- [8] X<sub>1</sub>、X<sub>2</sub>、X<sub>3</sub>、X<sub>4</sub>およびX<sub>5</sub>が、それぞれ独立に、水素原子、フルオロ、クロロ、ブロモ、メチル、エチル、t-ブチル、i-プロピル、メキシ、i-プロポキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメキシ、メチルチオおよびトリフルオロメチルチオから選択され；もしくは

X<sub>1</sub> およびX<sub>2</sub>が、それぞれが結合する炭素原子と一緒にあって、シクロヘキサン環を形成し；

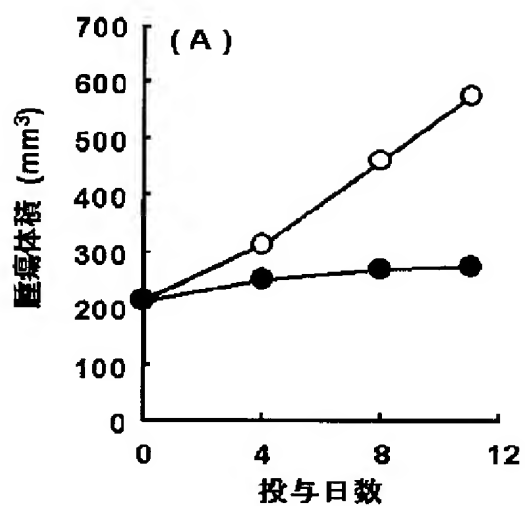
X<sub>1</sub> およびX<sub>2</sub>が、それぞれが結合する炭素原子と一緒にあって、ピリジン環を形成し；

X<sub>2</sub> およびX<sub>3</sub>が、それぞれが結合する炭素原子と一緒にあって、1, 4-ジオキサン環を形成し；または

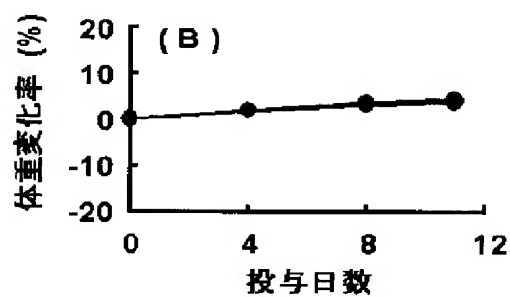
X<sub>2</sub> およびX<sub>3</sub>が、それぞれが結合する炭素原子と一緒にあって、シクロペンタン環を形成する、請求項7に記載の化合物またはそのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容されうる塩。

- [9]  $A_1$ は $C-X_1$ またはNであり、 $A_2$ は $C-X_2$ であり、 $A_3$ は $C-X_3$ であり、 $A_4$ は $C-X_4$ であり、 $A_5$ は $C-X_5$ である、請求項8に記載の化合物またはそのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容されうる塩。
- [10]  $A_1$ は $C-X_1$ であり、 $A_2$ は $C-X_2$ またはNであり、 $A_3$ は $C-X_3$ であり、 $A_4$ は $C-X_4$ であり、 $A_5$ は $C-X_5$ である、請求項8に記載の化合物またはそのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容されうる塩。
- [11]  $A_1$ は $C-X_1$ であり、 $A_2$ は $C-X_2$ であり、 $A_3$ は $C-X_3$ またはNであり、 $A_4$ は $C-X_4$ であり、 $A_5$ は $C-X_5$ である、請求項8に記載の化合物またはそのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容されうる塩。
- [12] 請求項1～11のいずれか1項に記載の化合物またはそのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容されうる塩を有効成分とする医薬組成物。
- [13] 請求項1～11のいずれか1項に記載の化合物またはそのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容されうる塩を有効成分とする血管新生阻害剤。
- [14] 請求項1～11のいずれか1項に記載の化合物またはそのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容されうる塩を有効成分とする血管新生を伴う疾患の治療剤および予防剤。
- [15] 血管新生を伴う疾患が癌疾患である請求項14に記載の治療および予防剤。
- [16] 癌疾患が固形腫瘍である請求項15に記載の治療および予防剤。
- [17] 請求項1～11のいずれか1項に記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはその製薬上許容されうるそれらの塩を有効成分とする固形腫瘍の転移の治療および予防剤。

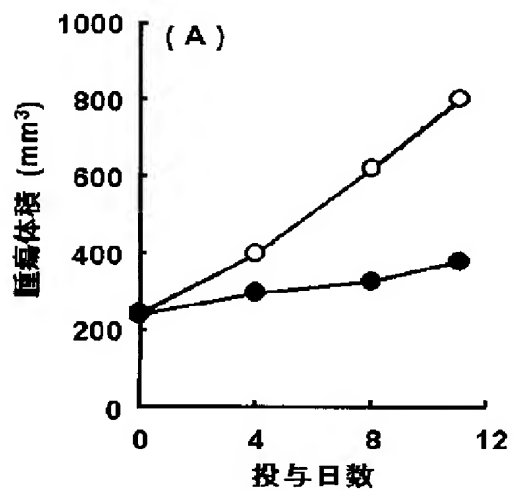
[図1]



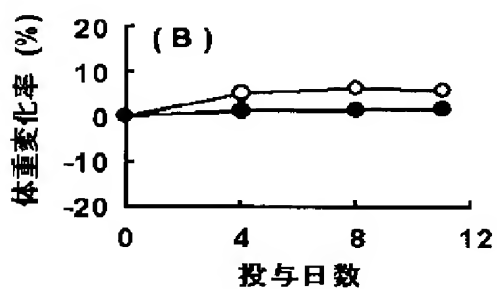
○ 対照群  
● 化合物1-1-1投与群 (600 mg/kg)



[図2]



○ 対照群  
● 化合物2-1-1投与群 (600 mg/kg)





# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/019574

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> C07C233/65, 233/66, 235/42, 235/46, 235/48, 235/54, 235/64, 237/08, 237/30, 237/40, 243/38, 255/29, 255/57, 259/10, 323/42, 323/62, C07D209/08, 215/38, 307/14, 307/52, 319/10, A61K31/167,

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> C07C233/65, 233/66, 235/42, 235/46, 235/48, 235/54, 235/64, 237/08, 237/30, 237/40, 243/38, 255/29, 255/57, 259/10, 323/42, 323/62, C07D209/08, 215/38, 307/14, 307/52, 319/10, A61K31/167,

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CA (STN), REGISTRY (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	WO 97/03967 A1 (PHONE-POULENC RORER LTD.), 06 February, 1997 (06.02.97), Claims; example 7(h) & AU 9665268 A	1, 2, 5-17 3, 4
X	WO 02/064547 A2 (WARNER-LAMBERT CO.), 22 August, 2002 (22.08.02), Claims (particularly, Claim 3); Formulation example 3 & US 2002/0156061 A1 & EP 1362028 A2	1-17
X A	WO 02/059080 A2 (GUILFORD PHARMACEUTICALS INC.), 01 August, 2002 (01.08.02), Claims; compound #41 & EP 1360173 A2 & JP 2004-532187 A & US 6656971 B2	1, 2, 5, 6, 12 3, 4, 7-11, 13-17

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search  
10 March, 2005 (10.03.05)

Date of mailing of the international search report  
05 April, 2005 (05.04.05)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/019574

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	US 3755446 A (Badische Anilin- & Soda-Fabrik AG.), 18 December, 2003 (18.12.03), Example & GB 1351489 A & JP 47-004783 A	1-6 7-17
A	WO 03/103655 A1 (Institute of Medicinal Molecular Design Inc.), 18 December, 2003 (18.12.03), & AU 2003242108 A1	1-17

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/019574

## Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

(International Patent Classification (IPC))

Int.Cl<sup>7</sup> 31/404, 31/357, 31/47, A61P9/00, 35/00, 43/00

(According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC)

## Continuation of B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (International Patent Classification (IPC))

Int.Cl<sup>7</sup> 31/404, 31/357, 31/47, A61P9/00, 35/00, 43/00

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

<b>A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))</b> Int. Cl. <sup>7</sup> C07C233/65, 233/66, 235/42, 235/46, 235/48, 235/54, 235/64, 237/08, 237/30, 237/40, 243/38, 255/29, 255/57, 259/10, 323/42, 323/62, C07D209/08, 215/38, 307/14, 307/52, 319/10, A61K31/167, 31/404, 31/357, 31/47, A61P9/00, 35/00, 43/00			
<b>B. 調査を行った分野</b> 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl. <sup>7</sup> C07C233/65, 233/66, 235/42, 235/46, 235/48, 235/54, 235/64, 237/08, 237/30, 237/40, 243/38, 255/29, 255/57, 259/10, 323/42, 323/62, C07D209/08, 215/38, 307/14, 307/52, 319/10, A61K31/167, 31/404, 31/357, 31/47, A61P9/00, 35/00, 43/00			
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの			
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) CA (STN), REGISTRY (STN)			
<b>C. 関連すると認められる文献</b>			
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号	
X	WO 97/03967 A1 (RHONE-POULENC RORER LIMITED) 1997. 02. 06 特許請求の範囲、EXAMPLE 7 (h)	1, 2, 5 - 17	
A	& AU 9665268 A	3, 4	
X	WO 02/064547 A2 (WARNER-LAMBERT COMPANY) 2002. 08. 22 特許請求の範囲 (特に請求項 3)、FORMULATION EXAMPLE 3 & US 2002/0156061 A1 & EP 1362028 A2	1 - 17	
<input checked="" type="checkbox"/> C 欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。			
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願		の日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の 1 以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献	
国際調査を完了した日 10. 03. 2005		国際調査報告の発送日 05. 4. 2005	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/J P) 郵便番号 100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目 4 番 3 号		特許庁審査官 (権限のある職員) 松本 直子 電話番号 03-3581-1101 内線 3443	

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X A	WO 02/059080 A2 (GUILFORD PHARMACEUTICALS INC.) 2002.08.01 特許請求の範囲、Compound #41 & EP 1360173 A2 & JP 2004-532187 A & US 6656971 B2	1, 2, 5, 6, 12 3, 4, 7-11, 13-17
X A	US 3755446 A (Badische Anilin- & Soda-Fabrik Aktiengesellschaft) 2003.12.18 EXAMPLE & GB 1351489 A & JP 47-004783 A	1 - 6 7 - 17
A	WO 03/103655 A1 (株式会社医薬分子設計研究所) 2003.12.18 & AU 2003242108 A1	1 - 17